

Etude biométrique et statistique du sang périphérique au cours de la maladie de Biermer

TRAVAIL DU SERVICE DU Prof. CROIZAT
ET DU LABORATOIRE D'HÉMATOLOGIE
DE L'INSTITUT PASTEUR DE LYON

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

et soutenue publiquement le 10 Décembre 1954

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Claude CHIPPAUX, née HYPPOLITE

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS
DIPLOMÉE D'HÉMATOLOGIE ET DE BACTÉRIOLOGIE

Née à Limoges, le 18 octobre 1929

IMPRIMERIE DE TREVOUX

J. PATISSIER

1954

**ÉTUDE BIOMÉTRIQUE ET STATISTIQUE
DU SANG PÉRIPHÉRIQUE
AU COURS DE LA MALADIE DE BIERMER**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553217_0065

Etude biométrique et statistique du sang périphérique au cours de la maladie de Biermer

TRAVAIL DU SERVICE DU Prof. CROIZAT
ET DU LABORATOIRE D'HÉMATOLOGIE
DE L'INSTITUT PASTEUR DE LYON

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

et soutenue publiquement le 10 Décembre 1954

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Claude CHIPPAUX, née HYPPOLITE

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS
DIPLOMÉE D'HÉMATOLOGIE ET DE BACTÉRIOLOGIE

Née à Limoges, le 18 octobre 1929

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX

J. PATISSIER

1954

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire.....	M. J. LÉPINE
Doyen	M. H. HERMANN
Assesseur	M. J. GATÉ

Professeurs Honoraires

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BÉRAUD, GUIART, PIÉRY, CADE, PATEL, FAVRE, LÉPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND, MAZEL, LEULIER.

Professeurs

Clinique médicale A.....	FROMENT
Clinique médicale B.....	P. RAVAUULT
Clinique chirurgicale A.....	SANTY
Clinique chirurgicale B.....	WERTHEIMER
Clinique ophtalmologique	BONNET
Clinique oto-rhino-laryngologique	MAYOUX
Clinique urologique	TIBERT
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	DUFOURT
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	GATÉ
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale..	DECHAUME
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.	SÉDALIAN
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	GUILLEMINE
Clinique gynécologique	POLLOSSON
Clinique obstétricale	PIGEAUD
Somatologie	DUCLOS
Clinique médicale infantile et Hygiène du 1 ^{er} Age..	BERNHEIM
Pharmacie et Pharmacologie.....	X...
Physiologie	HERMANN
Anatomie Pathologique.....	J. F. MARTIN
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie..	PONTHUS <i>détaché à Reyrout.</i>
Médecine du Travail	BOURRET
Parasitologie et Pathologie exotique.....	GARIN
Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire	ROCHET
Chimie organique et toxicologie.....	CHAMBON
Pathologie générale et expérimentale.....	JOSSERAND
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	DELORE
Anatomie	GABRIELLE
Pathologie interne.....	CROIZAT
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME
Pathologie chirurgicale	MALLET-GUY
Histologie	NOËL
Pharmacie galénique	REVOL
Médecine Légale et Déontologie.....	X...
Thérapeutique	LEVRAT
Hygiène	SOHIER
Biologie Médicale	JOURDAN
Perpétentique chirurgicale	BERTRAND
Botanique et Cryptogamie	NETIEN
Chimie analytique Pharmaceutique	BADINAND

Professeurs titulaires sans chaire

Obstétrique....	BANSSILLON	Pharmacie et Pharmacol.	DREVON
Physique biologique ...	BERGER		

Maîtres de conférences — Agrégés

Parasitologie	COUDERT	Physiologie	CHATONNET
Parasitologie.....	ROMAN	Physiologie	CIER
Histologie	X...	Biochimie médicale	CREYSEL R.
Bactériologie	BERTOYE A.		

Agrégés en exercice

Pathologie médicale ...	BRUN	Orthopédie	MARION J.
Pathologie médicale ...	GIRARD M.	Obstétrique	BROCHIER
Pathologie médicale ...	GIRARD P.	Obstétrique	MAGNIN
Pathologie médicale ...	JEUNE	Obstétrique	MATHIEU J.
Pathologie médicale ...	VACHON	Anatomie pathologique.	GUICHARD A.
Pathologie médicale ...	GATY	Anatomie	LATARJET
Pathologie médicale ...	GONIN	Urologie	PERRIN
Pathologie chirurgicale.	BÉRAUD	Ophtalmologie	PAUFIEU
Pathologie chirurgicale.	DESJACQUES	Neuro-chirurgie	LEQUIRE
Pathologie chirurgicale.	LABRY	Oto-Rhino-Laryngologie.	X...
Pathologie chirurgicale.	TRILLAT A.	Dermato-syphiligraphie..	THIERS
Pathologie chirurgicale.	DARGENT	Médecine légale et méde	
Pathologie chirurgicale.	MANSUY	cine du travail.....	ROCHE
Pathologie chirurgicale.	GUILLET		

Chargés des Fonctions de Maître de conférences — Agrégés

Hygiène	BENAZET	Pharmacie et Pharmacol.	CIER A.
Histologie	DUMONT L.	Chimie organique et to	
Physique biologique	MORET	xicologie	PERROT L.

Examineurs de la Thèse

M. CROIZAT, *Président* ;

MM. SOHIER, A. GUICHARD, R. CREYSEL, *Assesseurs*.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation

A MES PARENTS

*Témoignage de mon affection et de
ma profonde admiration.*

A MON MARI

*En remerciement pour la sollici-
tude tendre et efficace qui m'a sou-
tenue tout au long de ce travail.
Avec toute ma tendresse.*

A JEAN-PHILIPPE,

A MA BELLE-MÈRE,

A MA GRAND-MÈRE,

A MA SOEUR,

A MES AMIS.

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CROIZAT

Nous ne saurons assez le remercier de nous avoir accueillie dans son service avec tant de bonne grâce et de bienveillance. Nous garderons le souvenir de son enseignement clinique dont nous admirons la clarté et la rigueur souriante.

Il nous a fait le grand honneur de nous confier ce travail et d'accepter de présider notre Jury ; nous le prions de trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR SOHIER

Il a bien voulu nous faire l'honneur d'être notre juge.

Qu'il nous permette de lui exprimer ici notre reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GUICHARD

Nous le remercions vivement d'avoir bien voulu faire partie de notre Jury.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. CREYSSSEL

Il a inspiré cette thèse et son enthousiasme communicatif nous a entraîné jusque dans l'aridité de la statistique. Il nous a guidé avec un inlassable dévouement et son intelligence créatrice fait notre admiration. Nous lui sommes infiniment reconnaissant.

A NOS MAÎTRES DES HÔPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR HARVIER

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ALBEAUX-FERRET

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREAU

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. BERNARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. GARCIN

*Ils ont été nos premiers maîtres
dans la carrière médicale.*

A NOS CONFÉRENCIERS D'EXTERNAT

DOCTEUR D. PELLERIN

DOCTEUR J. AMOUDRU, in memoriam

DOCTEUR R. COFFIN

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. REVOL
MÉDECIN DES HÔPITAUX

Il s'est toujours montré compréhensif et accueillant. Il nous a permis d'utiliser certains de ses résultats. Nous voulons l'assurer de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR FAURE-GILLY

Il a su nous ouvrir les portes du vaste domaine de la coagulation. Nous l'en remercions.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MOREL

Nous lui sommes reconnaissant de nous avoir guidée dans le domaine difficile de la cytologie. Sa contribution à ce travail est grande, qu'il en soit remercié.

A MONSIEUR M. BOUDOT

*Il a bien voulu se charger de l'analyse de tous nos résultats et de leur étude statistique.
En témoignage de notre gratitude.*

A MADAME LE DOCTEUR KARLIN
DE L'INSTITUT PASTEUR DE LYON

Elle a effectué tous nos dosages de vitamine B₁₂ et de méthionine, et nous a autorisé leur publication. Nous la remercions très sincèrement.

A NOTRE CAMARADE ET AMI G. PAYEN

Nous tenons à le remercier tout particulièrement du concours efficace et constant qu'il nous a apporté. Il a prodigué son temps sans compter, et nous l'assurons de notre fidèle amitié.

A MADEMOISELLE TH. GERAUD

A NOS CAMARADES F. AUBERT, L. CHARVILLAT,
J. BERTHARION ET BEN SIMON

Leur sympathie et leur esprit d'équipe ont été un précieux encouragement et nous sommes heureuse de leur dire ici combien nous les remercions.

A LA SOEUR MÈRE, A SOEUR LAVIGNE
ET AUX SOEURS DU SERVICE

Notre tâche a été facilitée par la collaboration et la compréhension de chacun.

INTRODUCTION

L'isolement, au cours de l'année 1948, par RICKES et ses collaborateurs et parallèlement par LESTER SMITH, d'un nouveau facteur antipernicieux actif à la dose de quelques microgrammes, a bouleversé la thérapeutique de « l'anémie pernicieuse » d'ADDISON-BIERMER. En effet, avec la vitamine B12, on se trouvait en possession d'une médication chimiquement définie, d'activité constante, efficace et maniable. Cette découverte marquait-elle un pas décisif et terminal dans l'histoire de la thérapeutique antianémique (76), et la vitamine B12 allait-elle supplanter définitivement tant l'acide folique que les extraits hépatiques ? Alors que peu à peu se complétaient les connaissances de la biochimie et de la physiologie de la vitamine B12 (41), que se précisaient ses méthodes de dosage (73), de nombreuses publications apportaient des preuves de son efficacité élective sur les lésions cliniques et hématologiques de la maladie de BIERMER (25, 68, 8).

C'est ainsi que la vitamine B12 a pris sa place dans l'hypothèse, maintenant classique, que formulait CASTLE dès 1928 : un facteur « extrinsèque », d'origine alimentaire, ne peut être utilisé par le biermérien, en raison de l'absence chez celui-ci d'un facteur « intrinsèque ». Seul ce dernier « ouvre la porte » au facteur extrinsèque, afin de constituer, selon un mécanisme encore discuté, le principe antipernicieux, stocké dans le foie, actif sur la maturation normale des érythroblastes.

La vitamine B12, identifiée au facteur extrinsèque, ne représente donc pas un élément de carence unique et primitif chez le Biermérien. Précisément, la purification et la diffusion récentes du facteur intrinsèque ne vont-elles pas introduire une nouvelle phase thérapeutique et permettre de résoudre les problèmes que laissaient encore en suspens les travaux poursuivis sur la vitamine B12 ?

C'est pourquoi il nous a paru intéressant de rassembler les observations de maladie de BIERMER :

— 34 observations recueillies dans le service du Professeur CROIZAT, à l'Hôpital E.-Herriot.

1 observation recueillie dans le service du Professeur Agrégé CAMELIX, à l'Hôpital militaire Desgenettes,

soit 35 observations complètes de malades traités par la vitamine B12, et suivis régulièrement depuis le début de l'année 1949.

A titre d'élément de comparaison, nous avons retenu 18 observations de maladie de BIERMER traitées dans le service du Professeur CROIZAT par les extraits hépatiques, dans la période précédant immédiatement l'apparition en thérapeutique de la vitamine B12, et 1 observation récente d'un malade du Professeur Agrégé VACHOT (Hôpital de l'Antiquaille), traité exclusivement par l'acide folinique.

Au total : 54 observations.

Précisons d'emblée qu'il ne s'agit pas d'un travail d'ensemble sur la maladie de BIERMER, mais, en se plaçant au seul point de vue de l'étude hématologique du sang périphérique, de mettre en évidence, à la lumière des résultats obtenus et d'un recul de cinq ans, quelques points particuliers de l'évolution des constantes érythrocytométriques chez le Biermérien traité par la vitamine B12, et de l'efficacité de celle-ci comparée à celle des extraits hépatiques. Et nous avons voulu confirmer, par une analyse statistique rigoureuse de la montée globulaire et de la correction de la courbe de PRICE-JONES, les impressions données par l'expérience clinique.

CHAPITRE I

Critères du diagnostic

Nous avons repris les dossiers des malades suivis entre 1949 et le mois de Novembre 1954 pour maladie de BIERMER. Celle-ci est authentifiée par :

Des critères *cliniques* :

- l'anémie, parfois aiguë et dramatique, et l'ensemble de ses manifestations ;
- l'absence de lésions organiques (cancer digestif, intervention gastro-duodénale).

Des critères *cytologiques* :

- la mégaloblastose médullaire ;
- l'aspect géant de certains éléments de la série myéloïde.

Des critères *biologiques* :

- l'achylie histamino-résistante ;
- les résultats du bilan hématologique complet, comprenant : numération, formule, mesure de l'hématocrite, dosage de l'hémoglobine, valeur globulaire, détermination des constantes moyennes (volume moyen, diamètre moyen, concentration corpusculaire hémoglobinique moyenne), établissement de la courbe statistique de Price-Jones, dosage du fer sérique. Ce bilan est fait avant tout traitement, en particulier avant toute transfusion.

Des *examens complémentaires* ont été pratiqués :

bilan d'hémolyse :

bilan digestif (tests hépatiques, gastroscopie, radiographies, transit du grêle...) :

- dosages vitaminiques dans le sérum (vitamines A, C et B12), pour les observations les plus récentes :
- étude du bilan protéique (dosage, électrophorèse).

Nous avons éliminé un certain nombre d'observations qui se situaient à la limite du cadre que nous venons de définir. Citons, par exemple, les anémies qui, bien que mégalo-blastiques, s'opposent à l'anémie biermerienne (27, 31) :

- Par une étiologie déterminée (gastrectomies, anastomoses intestinales) (24, 15).

- Par des nuances cliniques : malades jeunes, présentant des troubles intestinaux — type sprue — et des troubles carentiels extra-anémiques, hypoprotéinémie, hypovitaminose.

- Par des nuances hématologiques : anémie de type mixte — macrocytaire et sidéropénique.

- Par les réactions thérapeutiques : sensibles à l'acide folique, faisant ainsi la transition avec les anémies nutritionnelles.

Nous avons, de même, écarté l'observation d'une malade ayant présenté en 1949 une maladie de BIERMER authentique, traitée dans le service, et revue deux ans plus tard pour un myxœdème ménopausique typique. A cette occasion, on a constaté une anémie, à 3 millions, macrocytaire mais sans mégalo-blastose, qui a seulement réagi à l'administration d'acide folique et d'extrait thyroïdien poursuivie pendant deux mois (16).

Par contre, parmi les observations utilisées, nous avons cru devoir en conserver 6 pour lesquelles un des critères diagnostiques manque : la mégalo-blastose — il s'agit de malades en rechute ayant reçu un traitement antianémique avant leur entrée dans le service, et dont l'anémie se trouve « dépersonnalisée », sans pour cela être corrigée, le traitement étant insuffisant (Obs. n^{os} 2, 6, 22, 25, 31, 32).

Les limites de la maladie de BIERMER étant ainsi définies, nous avons dû éliminer un certain nombre d'observations :

- Celles des malades restés fidèles, depuis 1949, aux extraits hépatiques exclusivement.

- Celles des malades suivis ou traités irrégulièrement. Remarquons, en effet, qu'actuellement un grand nombre de malades échappe à l'examen du spécialiste, ou ne lui sont confiés que très épisodiquement ou lors d'une manifestation clinique ou hématologique inhabituelle.

Nous avons étudié de façon similaire les 18 observations de malades traités par les extraits hépatiques seuls ou associés à la thérapeutique martiale, que nous avons recueillies dans le service du Professeur CROIZAT, au cours de la période précédant immédiatement l'apparition de la vitamine B12 dans la thérapeutique. Toutefois, nous ne les publions pas dans ce travail, car notre but est de les utiliser uniquement comme terme de comparaison dans l'appréciation des résultats obtenus.

CHAPITRE II

Traitements et méthodes d'étude utilisés pour nos observations

A. LES TRAITEMENTS UTILISÉS

Il n'y a pas eu, dans les cas retenus ici, de schéma thérapeutique uniforme. Seul reste, pour 35 des observations publiées, un traitement de base identique : *la vitamine B12*. Par contre, les doses totales varient de 60 à 29.000 gammas, au cours de l'hospitalisation ; la durée du traitement s'étend de 10 à 60 jours et les doses quotidiennes moyennes s'échelonnent de 5 à 818 gammas. Nous restons fidèles, dans le traitement d'entretien, à des doses faibles : 100 ou 200 gammas par mois, parfois même 50 chez les malades particulièrement bien équilibrés et dociles.

Parmi les traitements associés, citons les deux plus importants : le fer et l'acide folique.

Le fer, utilisé dans 24 cas, le plus souvent par voie buccale (sous forme de protoxalate de fer associé à la papaine et à l'acide ascorbique) ; mais 7 malades ont été traités par voie veineuse avec des indications très strictes. Dans le traitement d'entretien, on donne le fer par cures discontinues de 10 jours par mois, soit environ 16 à 20 grammes de protoxalate.

L'acide folique, per os, a été employé chez 10 malades, 12 à 75 cg. au cours de l'hospitalisation, soit après une cure d'attaque à la vitamine B12, soit en association avec elle.

En cas d'urgence, lorsque l'état alarmant du malade ne peut permettre d'attendre l'effet de la 1^{re} injection de vitamine B12 — il s'agit de malades ayant 1 ou moins de 1 mil-

lion de globules rouges par mm^3 — une transfusion palliative de sang frais isogroupe est faite (16 cas). Nous ne tenons pas compte, dans nos bilans, des examens effectués dans un laps de temps de 24 heures après la transfusion.

Dans 7 cas d'insuffisance hépatique nette, nous avons complété le traitement par l'addition de méthionine et d'extraits hépatiques totaux.

L'acide folinique, utilisé dans un cas (Obs. n° 39), a été donné à la dose suivante : 3 mg. pendant 20 jours.

Nous n'avons pas, dans les observations rapportées ici, de malades traités par le facteur intrinsèque, trop récemment introduit dans le service pour que nous en ayons une expérience suffisante.

La justification et les indications respectives de ces diverses modalités thérapeutiques seront envisagées après l'exposé des résultats.

B. MÉTHODES DE SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

Pendant l'hospitalisation, l'évolution a été contrôlée par les examens hématologiques habituels, la détermination fréquente des constantes érythrocytométriques, l'établissement répété de courbes statistiques de PRUCE-JONES (cf. Monographie de R. CREYSEL et P. BOSSON (26), Thèse de G. PAYEN, Lyon 1954), par des dosages de fer sérique, effectués à plusieurs reprises. Dans quelques cas, dosages de vitamine B12 sérique (Mme KARLIN, de l'Institut Pasteur de Lyon) — dosage microbiologique avec *Lactobacillus Leichmannii* — et dosages de méthionine. Ces derniers points seront étudiés en détail dans des publications ultérieures.

A la fin de l'hospitalisation de chaque malade, du 22^e au 80^e jour selon les réactions individuelles, un bilan complet est fait à nouveau.

Et, ce qui est un des objets particuliers de ce travail, les malades sont revus régulièrement, à un rythme variant, selon les cas, de 3 à 6 mois, parfois un an ; les examens sont faits toujours dans les mêmes conditions techniques. 28 malades sur 35 n'ont donc pas été perdus de vue : cela a permis de préciser l'évolution des signes hématologiques chez le biernérien traité régulièrement, de dépister les premiers symptômes biologiques de rechute et d'étudier les modalités du traitement d'entretien efficace.

C. LES MÉTHODES D'ÉTUDE STATISTIQUE DES RÉSULTATS

La maladie de BIERMER est l'anémie qui, par sa physiopathologie et sa thérapeutique actuelle, se prête le mieux à une analyse précise.

Nous avons confié l'ensemble de nos résultats à M. M. BORDOT, qui a bien voulu se charger de déterminer les méthodes statistiques permettant d'établir l'existence d'une corrélation significative entre le traitement (et ses différentes modalités : nature, durée, doses), les valeurs hématologiques (montée globulaire, dimensions globulaires, courbe de Price-Jones) et certains facteurs étiologiques (âge, sexe, chiffre globulaire de départ). Les résultats de cette étude statistique dont nous ferons état au cours de ce travail porteront essentiellement sur 2 points :

— l'évolution de la montée globulaire au cours du traitement, en fonction des différents facteurs. C'est en effet le meilleur test d'efficacité du traitement et le plus accessible à l'analyse statistique.

l'évolution de la courbe de PRICE-JONES. Celle-ci reflète fidèlement la persistance ou la réapparition d'anomalies globulaires chez le sujet cliniquement normal.

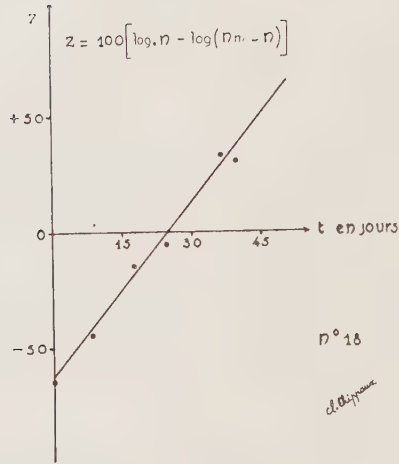


FIG. 1.

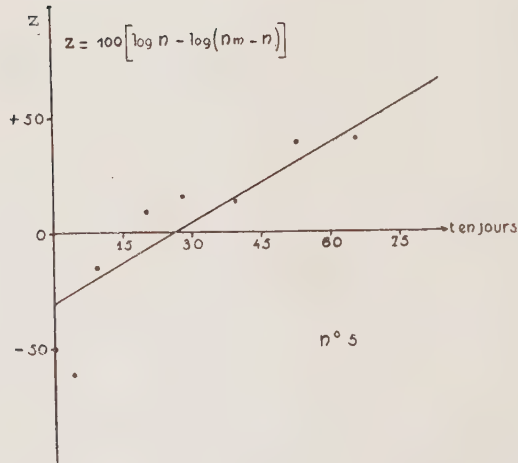


FIG. 2.

2 exemples d'expression de la montée globulaire
en fonction du temps. (Obs. n°s 5 et 18).

CHAPITRE III

Présentation des documents

Nous nous trouvons en présence de 35 malades, 19 femmes et 16 hommes, âgés de 35 à 76 ans lors du 1^{er} bilan, et ainsi répartis :

10 sont âgés de moins de 55 ans.

13 » » de 55 à 65 ans.

12 » » de plus de 65 ans.

Ces éléments sont en accord avec les données classiques : légère prédominance de femmes — ainsi que le reconnaissent les auteurs européens —, prédilection pour la seconde moitié de la vie.

Du reste, de nombreuses statistiques plus importantes (76) ont pu préciser déjà ces points étiologiques, alors que nous envisageons plus spécialement les modifications du sang périphérique sous l'influence du traitement, avec un recul de quelques mois à cinq ans. Parmi les publications apportant un nombre notable d'observations de maladie de BIERMER traitée par la vitamine B12, nous avons cherché des éléments de comparaison avec ce travail. Citons les travaux de : — UNGLEY (95) qui, en 1949, a effectué une analyse mathématique de la montée globulaire en fonction du logarithme de la dose de vitamine B12 administrée (53 malades) — de MEACHAN et HEINLE (71), rapportant en 1953 les résultats du traitement d'entretien de 43 malades avec des doses quotidiennes de 1 à 3 gammas de vitamine B12 — de NIEVEG (77), en 1952, faisant état de 16 cas traités, revus après 2 à 14 mois — de GILLESPIE (42) qui, en 1953, présente 55 cas dont 15 traités exclusivement par la vitamine B12.

Le diagnostic de maladie de BIERMER étant assuré dans tous les cas, nous ne rappellerons que les résultats des examens hématologiques pratiqués à l'entrée, au cours du

traitement et à la sortie de chaque malade. Nous avons laissé de côté les variations de la formule blanche (33) et les bilans d'hémolyse (85) ; nous avons, par contre, indiqué le pourcentage des mégalo blastes à l'entrée ainsi que les divers traitements utilisés et leurs doses.

A. QUELQUES ASPECTS CLINIQUES

Délibérément, afin de limiter cette étude, nous n'envisagerons pas ici l'évolution clinique, bien qu'elle soit un critère de valeur, indispensable pour juger de l'efficacité du traitement. Toutefois, signalons quelques traits cliniques personnels de cet ensemble d'observations :

— Nous avons eu la surprise de trouver un nombre important (17 sur 35) d'hépatomégaties, dont 5 d'étiologie éthylique certaine, s'accompagnant parfois de très discrètes perturbations des épreuves fonctionnelles hépatiques (2).

— Nous n'avons relevé aucun syndrome neuro-anémique objectif mais, dans 14 cas, des troubles sensitifs subjectifs.

— Nous avons noté l'association — signalée par WIXTROBE (103) — d'affections diverses, évoluant parallèlement au BIERMER :

- infarctus du myocarde, 1 cas (Obs. n° 10).
- diabète, 2 cas (Obs. n°s 30 et 9).
- maladie de BASEDOW opérée, 2 cas (Obs. n°s 32 et 4).
- épilepsie, 1 cas (Obs. n° 12)

facilement explicable par la longue durée d'évolution de la maladie de BIERMER.

— Nous avons 16 rechutes chez des malades traités antérieurement par les extraits hépatiques. Les 19 autres ont été suivis dans le service dès leur 1^{re} atteinte ; parmi ces derniers, 3 ont fait une rechute, traitée dans le service, ce qui explique que nous ayons 19 bilans de malades en rechute et 19 bilans de malades à leur 1^{re} atteinte.

B. LES ASPECTS HÉMATOLOGIQUES A L'ENTRÉE

Dans tous les cas, nous avons les aspects typiques de la maladie de BIERMER. Une seule malade a présenté des signes nets d'hémolyse : splénomégalie, urobilinurie, avec un Weber positif, diminution des plaquettes, sans perturbation du bilan d'hémolyse ni autres manifestations hémorragiques (le Docteur REVOL (85) a, du reste, récemment insisté sur ces formes de BIERMER).

Toutefois, nous voudrions mettre en relief trois ordres de faits :

— Un déséquilibre moins marqué chez les malades en rechute, par rapport à ceux étudiés lors de leur 1^{re} atteinte : l'anémie est moins intense, le volume moyen moins élevé, la C.C.H.M. voisine de la normale, la mégaloctyose même peut être parfois estompée. Seuls l'augmentation du taux de fer sérique et la chute du taux sérique de vitamine B12 semblent également marqués dans les deux groupes de malades. Sans doute ceci doit-il être attribué à une meilleure éducation des malades qui se font suivre plus régulièrement et s'alarment plus vite.

— L'importance, dans ce premier bilan, de l'établissement de la courbe de PRICE-JONES où se retrouve nettement la répartition des érythrocytes en quatre populations distinctes : mégaloctytes caractéristiques disparus les premiers (2 à 5 jours), macroctytes constants et les plus nombreux, normocytes, microctytes constants, traduisant peut-être les lésions ferriprives de certains éléments médullaires (Docteur P. MOREL).

— « L'hyperchromie » de la maladie de BIERMER, considérée comme un critère périphérique fondamental. En fait, cette notion est essentiellement basée sur la valeur globulaire, alors que la C.C.H.M. paraît être un test plus caractéristique, car elle traduit l'état de saturation de l'hématie en hémoglobine. Or, nous relevons une valeur globulaire augmentée dans 25 cas sur 38 mais 3 fois seulement supérieure à 1,4, sa valeur la plus élevée étant 2 ; donc, augmentation mais modérée. Par contre, la C.C.H.M. se trouve franchement abaissée, 17 fois sur 29 (*). Comment expliquer

(*) Nous avons, du reste, construit une courbe exprimant l'évolution comparée des valeurs globulaires et des C.C.H.M. en fonction du temps, qui permet d'objectiver qu'une concordance stricte (les deux valeurs abaissées ou élevées simultanément) n'est observée dans notre statistique que dans 6 cas (fig. 6).

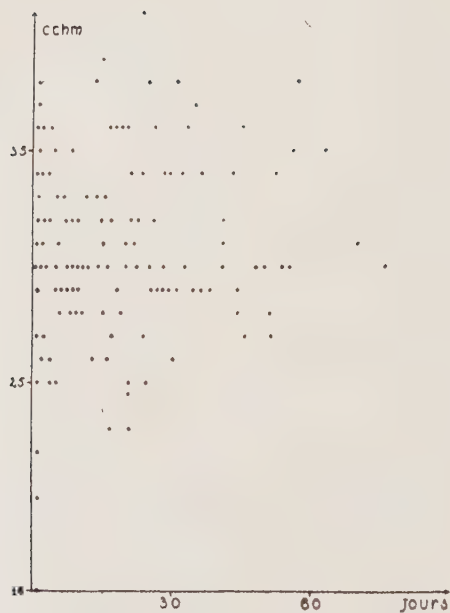


FIG. 3. — Evolution des valeurs des volumes moyens pour l'ensemble des observations, en fonction du temps.

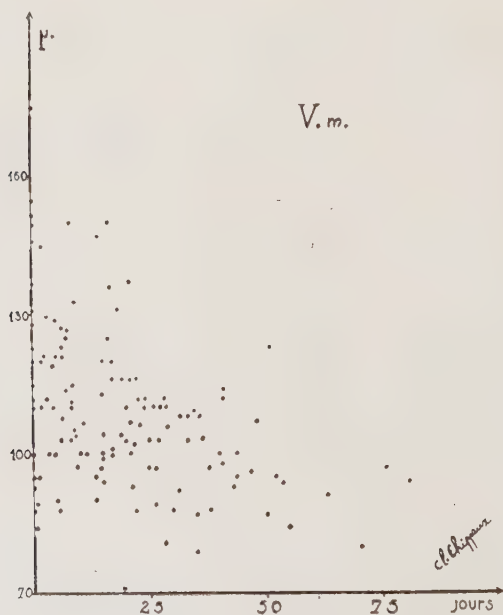


FIG. 4. — Evolution des valeurs des C.C.H.M. pour l'ensemble des observations, en fonction du temps.

cette discordance ? Par l'augmentation considérable du volume moyen de l'érythrocyte : ce gros globule, s'il contient davantage d'hémoglobine qu'un globule normal n'a, cependant, pas atteint le taux normal de saturation et le calcul de la valeur globulaire ne tient pas compte de cet élément. Afin d'illustrer l'importance du volume moyen, prenons un exemple : (Obs. n° 23) : G.R. 0,7 ; Hte 16 % ; V.M. 214 μm^3 ; Hb 20 % ; C.C.H.M. 20 % ; V.G. 1,34. Supposons cette malade avec un V.M. normal (85 μm^3). nous aurions : G.R. 1,8 ; Hte 16 % ; V.M. 85 μm^3 ; Hb 20 % ; C.C.H.M. 20 % ; V.G. 0,55.

Il n'y a plus discordance. Ceci nous permet de dire que V.G. et C.C.H.M. expriment des notions différentes et qu'en réalité, dès le départ les globules rouges du biermérien sont le plus souvent hypochromes.

Nous rappellerons brièvement la signification des symboles utilisés dans nos observations :

G.R. = nombre des globules rouges en million par mm^3 .

Hte = hématoërite en %.

V.M. = volume moyen.

Hb. = hémoglobine en % de la valeur normale (16 gr).

V.G. = valeur globulaire.

C.C.H.M. = concentration corpusculaire hémoglobinique moyenne.

Fer sérique = exprimé en gammas pour 100 cc. de sérum.

Dosage de B12 = exprimé en milligammas pour 1 cc. de sérum.

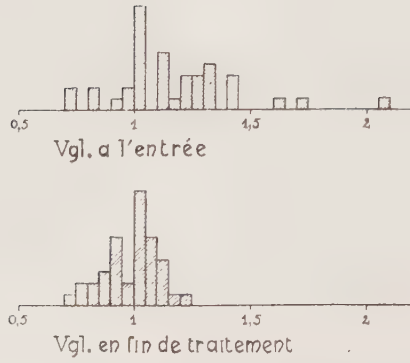


FIG. 5. — Evolution des valeurs globulaires pour l'ensemble des observations, en fonction du temps.

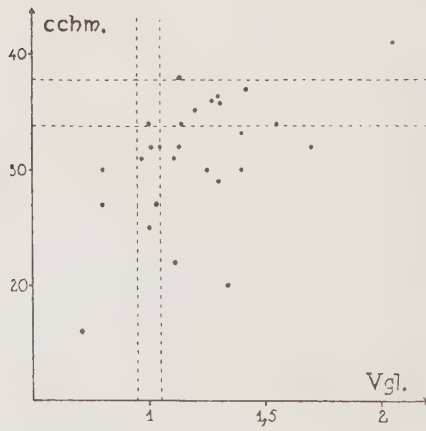


FIG. 6. — Evolution comparée des V.Gl. et des C.C.H.M. pour l'ensemble des observations, en fonction du temps.

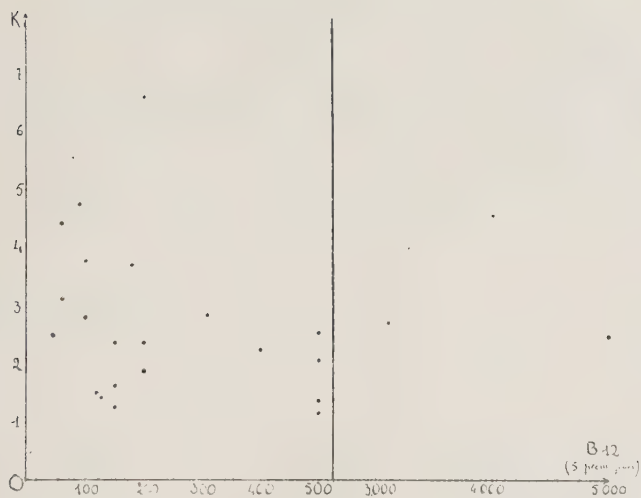


FIG. 7. — Corrélation des différentes valeurs de K et de la dose de vitamine B12 administrée pendant les cinq premiers jours.

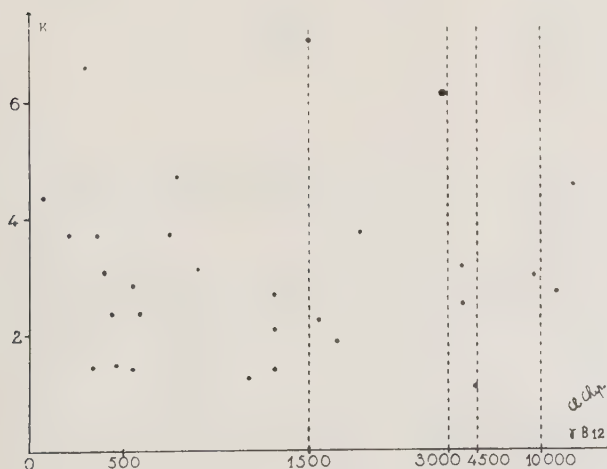


FIG. 8. — Corrélation de différentes valeurs de K et de la dose totale de vitamine B12 administrée.

OBSERVATION N° 1.

Fr..., 76 ans. Séjour : 12/10/51 - 28/11/51. Sexe : M.

Mégalo blastes : 27 % — Traitement : B12 = 720 gammas. —
Fer : 12 gr.

Jours	G.R. mm ³	Hte %	V.M.	Hb. %	V.G.	C.C.H.M. %	Réticulocytes %
1 ^{er}	1,93	16	84	30	0,8	30	
7 ^e	1,2	15	125	28	1,08	29	1, 10, 19, 9
26 ^e	3,05	33	110	60	1	29	1
44 ^e	4	40	100	71	0,9	29	
Consultation :							Fer sérique Dosage vit. B ₁₂
15/6/54	3,65	41	110	94	1,26	36	184 0,04

OBSERVATION N° 4.

Pei..., 70 ans. Séjour : 21/4/54 - 5/6/54. Sexe : M.

Mégalo blastes : 20 % — Traitement : B12 = 3.600 gammas —
Fer : 72 gr.

Jours	G.R. mm ³	Hte %	V.M.	Hb. %	V.G.	C.C.H.M. %	Fer sérique
1 ^{er}	1,08	11	100	22	1,04	32	304
10 ^e	1,51			27	0,9		
19 ^e	2,24			47	1,07		
29 ^e	3,24			67	0,97		
41 ^e	3,32			72	1,09		

OBSERVATION N° 2.

Re..., 72 ans. Séjour : 21/3/53 - 11/5/53. Sexe : M.

Mégalo blastes : 0 % — Traitement : B12 = 1.140 gammas —
Fer : 38 gr. 4 — Hépagyl.

Jours	G.R. mm ³	Hte %	V.M.	Hb. %	V.G.	C.C.H.M. %	Fer sérique	Dosage vit. B ₁₂
1 ^{er}	1,65	21	131	40	1,25	30		
7 ^e	2,5	27	108	50	1	29		
17 ^e	2,45	34	136	58	1,2	27		
28 ^e	3,35			68	1			
48 ^e	3,91	42	107	80	1	30		
Consultation :								
26/5/53	4,58	51	113	83	0,9	26		
8/6/54	5,16	45	88	102	1	36	72	0,28
22/6/54	5,03			115	1,15			

OBSERVATION N° 7.

Sau., 57 ans. Séjour : 11/5/54 - 5/6/54. Sexe : M.

Mégalo blastes : 30 % — Traitement : B12 = 1.800 gammas — Sang.

Jours	G.R. mm ²	Hte %	V.M.	Hb. %	V.G.	C.C.H.M. %	Fer sérique	Réticul. %
1 ^{er}	1,63			33	1,03		140	3,5
15 ^e	2,54	31	120	66	1,32	34		6,5
23 ^e	3,42			73	1,03			4, 1

Consultation :

6/7/54	4,39	44	100	92	1,04	32		
--------	------	----	-----	----	------	----	--	--

OBSERVATION N° 3.

Jo..., 70 ans. Séjour : 1/4/53 - 30/5/53. Sexe : F.

Mégalo blastes : 23 % — Traitement : B12 = 1.800 gammas — Fer : 72 gr. — Sang. — Ac. folique : 0 gr. 80, à partir du 17^e jour.

Jours	G.R. mm ³	Hte %	V.M.	Hb. %	V.G.	C.C.H.M. %	Fer sérique	Dosage B ₁₂
1 ^{er}	0,7	12	160	12	0,71	16		
6 ^e	1,27			14	0,58			
14 ^a	1,1			26	1,18			
21 ^e	1,58	22	137	32	1,06	23		
28 ^e	2,47	28	112	52	1,08	29		
41 ^e	3,55	35	98	68	0,97	31		
56 ^e	3,46			71	1,04			

Consultation :

15/6/54	3,84	48	126	88	1,15	29	246	0,35
4/11/54	4,33	45	104	102	1,19	34	226	1,25
9/11/54							152	
11/11/54							120	

OBSERVATION N° 18.

Cu..., 66 ans. Séjour : 1/4/50 - 20/5/50. Sexe : M.

Mégalo blastes : 19 % — Traitement : B12 = 360 gammas — Fer : 98 gr. — Acide folique : 50 cg., à partir du 18^e jour.

Jours	G.R. mm ²	Hte %	V.M.	Hb. %	V.G.	C.C.H.M. %	Réticulocytes %
1 ^{er}	1,74						
3 ^e	1,51	15	100	34	1,13	34	4
17 ^e	1,8	21	116	49	1,3	36	14, 30, 26
24 ^e	2,82	31	112	54	0,9	27	19, 12, 2
35 ^e	4,3	38	87	69	0,8	29	

OBSERVATION N° 5.

Ch..., 59 ans. Séjour : 28/8/52 - 29/11/52. Sexe : M.

Mégaloblastes : 40 % — Traitement : B12 = 4.140 gammas —
Fer : 25 gr. — Hépagyl.

Jours	G.R. mm ³	Hte %	V.M.	Hb. %	V.G.	C.C.H.M. %
1 ^{er}	1,28			18	0,7	
5 ^e	1,15	15	121	24	1,09	25
10 ^e	2,25			47	1	
21 ^e	2,96			58	1	
29 ^e	3,2	34	106	73	1,15	34
40 ^e	3,12			67	1,08	
53 ^e	3,85					
66 ^e	3,9			78	1	
71 ^e	4,08			73	0,9	
76 ^e	4,36	42	97	80	0,93	30

Consultation :

27/1/53	4,33			82	0,95	
31/3/53	4,31			85	0,98	
7/7/53	3,84	37	97	90	1,17	38
1/12/53	3,35			92	1,37	
16/11/54	4,91	49	100	103	1,04	33

OBSERVATION N° 10.

Ma..., 64 ans. Séjour : 19/7/51 - 5/9/51. Sexe : M.

Mégaloblastes : 25 % — Traitement : B12 = 540 gammas
Fer : 10 gr.

Jours	G.R. mm ³	Hte %	V.M.	Hb. %	V.G.	C.C.H.M. %	Réticul. %	Fer sérique
1 ^{er}	2,3			56	1,2			
4 ^e	2,11	25	119	55	1,26	35		
20 ^e	2,7						2,5	
23 ^e	3,1	33	106	64	1,03	34		
36 ^e	3,8	41	108	75	1	29		
43 ^e	4,54	42	93	90	1	34		

Consultation :

17/11/51	4,8	48	100	100	1,03	33		
17/10/52	3,82			95	1,2			
20/12/52	3,92			82	0,94			
6/1/53	4,62			100	1,08			
15/6/54	5,43	48	88	105	0,97	35		

OBSERVATION N° 8.

Pal..., 64 ans. Séjour : 23/4/53 - 8/6/53. Sexe : F.

*Mégalo*blastes : 19 % — *Traitement* : B12 = 1.300 gammas.

<i>Jours</i>	<i>G.R.</i> mm ³	<i>Hte</i> %	<i>V.M.</i>	<i>Hb.</i> %	<i>V.G.</i>	<i>C.C.H.M.</i> %
1 ^{er}	0,89	13	146	18	1,12	22
9 ^e	1,51	20	133	38	1,26	30
19 ^e	2,41			62	1,09	
30 ^e . . .	2,28	27	88	43	0,67	26
44 ^e	3,65					

Consultation :

3/7/53 3,65 35 97 83 1,18 38

Décédée affection intercurrente.

OBSERVATIONS N° 12.

Pel..., 51 ans. Séjour : 22/1/52 - 15/3/52. Sexe : F.

*Mégalo*blastes : 16 % — *Traitement* : B12 = 2.040 gammas —
Fer : I. V. — *Hépagyl*.

<i>Jours</i>	<i>G.R.</i> mm ³	<i>Hte</i> %	<i>V.M.</i>	<i>Hb.</i> %	<i>V.G.</i>	<i>C.C.H.M.</i> %	<i>Réticulocytes</i>
1 ^{er}	1,85			34	0,94		
8 ^e	2,3			43	0,93		12,5
13 ^e	2,5			50	1		18
27 ^e	2,89			55	0,98		
34 ^e	3,8			78	1,03		
44 ^e	4,17			72	0,87		

Consultation :

1/4/52 4,5 86 0,93
 14/10/52 4,7 92 0,97
 10/3/53 4,55 80 0,88
 16/4/53 3,1 80 1,29
 16/7/53 4,26 44 104 86 1 31
 20/10/53 4,76 45 95 100 1,06 35
 16/3/54 4,57 100 1,09

OBSERVATION N° 23.

An..., 37 ans. Séjour : 12/2/53 - 7/3/53. Sexe : F.

Mégalo blastes : 16,5 % — Traitement : B12 = 300 gammas — Sang.

Jours	G.R. mm ³	Hte %	V.M.	Hb. %	V.G.	C.C.H.M. %
1 ^{re}	0,7	16	214	20	1,34	20
7 ^e	2,12			41	1	
15 ^e	2,87	32	113	60	1,07	32
21 ^e	4,08	38	93	82	1,02	34

Consultation :

19/10/53	4,34			86	1	
26/4/54	4,6			92	1	

OBSERVATION N° 13.

Us..., 69 ans. Séjour : 24/8/53 - 8/10/53. Sexe : F.

Mégalo blastes : 1 % — Traitement : B12 = 9.300 gammas.

Jours	G.R. mm ³	Hte %	V.M.	Hb. %	V.G.	C.C.H.M. %	Fer sérique
1 ^{re}	1,75			55	1,6		96
2 ^e	2,01	29	145	62	1,55	34	
7 ^e	2,24	28	127	56	1,27	32	
14 ^e	2,38	34	147	65	1,4	30	
23 ^e	3,47	38	112	84	1,21	35	
32 ^e	3,66	39	108	84	1,16	34	
40 ^e	4,33	43	100	95	1,1	35	

Consultation :

8/12/53	4			94	1,17		
18/2/54	4,35			100	1,16		
29/4/54	4,95			106	1,06		

OBSERVATION N° 35.

Fa..., 65 ans. Séjour : 29/5/54 - 12/6/54. Sexe : M.

Mégalo blastes : 26 % — Traitement : B12 = 1.400 gammas — Acide folique.

Jours	G.R. mm ³	Hte %	V.M.	Hb. %	V.G.	C.C.H.M. %
1 ^{re}	2,66			71	1,32	
12 ^e	2,87			82	1,4	

Consultation :

29/6/54	4,61	45	97	107	1,15	38
13/7/54	4,94	48	97	102	1,04	36

OBSERVATION N° 16.

Bus..., 67 ans. 1^{er} Séjour : 4/10/50 - 1/12/50. Sexe : F.

Mégalo blastes : 47 % — Traitement : B12 = 900 gammas —
Fer = I.V. + 75 gr. — Hépagyl.

Jours	G.R. mm ³	Hte %	V.M.	Hb. %	V.G.	C.C.H.M. %	Réticulocytes %
1 ^{er}	1,68	15	95	33	1,03	32	
3 ^e	1,4	18	130	34	1,21	32	19
6 ^e	1,7	21	123	38	1,11	28	22
10 ^e	2,54	26	100	48	0,95	28	
21 ^e	2,97	32	107	53	0,9	25	
37 ^e	4,02	39	97	85	1,05	35	
44 ^e	4,2	40	95	70	0,86	28	
47 ^e	4,3	42	96	73	0,84	27	
54 ^e	4,78	43	89	89	0,98	30	

Consultation :

4/4/51	4,9	41,5	84	83	0,85	32
15/12/51	4,9			88	0,88	
23/10/52	3,26			75	1,17	
27/11/52	3,34			82	1,24	

2^e séjour : 12/1/53 - 11/2/53.

(Affection pulmonaire)

Traitement : Ac. folique : 72 cg.

1 ^{er}	4,31	45	104	86	1	30
15 ^e	4,3	40	93	87	1	35
28 ^e	4,67	45	95	87	0,94	31

Consultation :

							Fer sérique	Dosage B ₁₂
1/6/54	3,91	42	107	86	1,1	32	292	0,1

OBSERVATION N° 17.

Per..., 63 ans. Séjour : 20/6/51 - 27/8/51. Sexe : M.

Mégalo blastes : 56 % — Traitement : B12 = 460 gammas —
Fer = I.V. + 40 gr. — Acide folique : 0 gr. 50.

Jours	G.R. mm ³	Hte %	V.M.	Hb. %	V.G.	C.C.H.M. %
1 ^{er}	1,94			33	1	
5 ^e	2,04	18	90	36	0,9	30
18 ^e	3,25					
25 ^e	2,8	29	103	50	0,96	25
51 ^e	3,64	44	123	78	1,08	28
63 ^e	4,55	41	91	90	1	35

Consultation :

30/11/51	5,1			90	0,88	
7/3/52	5,52	53	96	118	1,07	36
15/6/52	5,58			100	0,9	
14/10/52	4,37			100	1,17	
20/1/53	4,7			105	1,1	
10/3/53	5,06			106	1,06	
4/7/53	4,81			110	1,15	
11/5/54	5,9	56	95	110	0,93	32
16/11/54	5,85	58	100	114	0,98	31

OBSERVATION N° 19.

Co..., 62 ans. Séjour : 12/9/53 - 23/10/53. Sexe : M.

Mégalo blastes : 9 % — Traitement : B12 = 29.000 gammas — Sang.

Jours	G.R. mm ³	Hte %	V.M.	Hb. %	V.G.	C.C.H.M. %	Fer sérique
1 ^{er}	0,99			23	1,15		
6 ^e	3,22			64	1		
9 ^e	1,45			36	1,28		
18 ^e	2,22						
25 ^e	2,56			68	1,16		135
37 ^e	3,68			74	1		
41 ^e	3,67			78	1,08		

Consultation :

17/11/53	4	48	120	100	1,20	33	
15/12/53	5,18	48	94	106	1	35	
15/6/54	5,4	52	96	116	1,07	34	162

OBSERVATION N° 34.

Ser..., 59 ans. Séjour : 16.2.53 - 21.3.53. Sexe : M.

Mégalo blastes : 16 % — Traitement : B12 = 2.430 gammas — Sang — Hépagyl.

Jours	G.R. mm ³	Hte %	V.M.	Hb. %	V.G.	C.C.H.M. %	
1 ^{er}	1			27	1,22		
7 ^e	1,76	20	114	38	1,1	30	
16 ^e	1,57			37	1,2		
19 ^e	1,7			37	1,08		
28 ^e	3,1			63	1		
33 ^e	3,07			64	1,06		

Consultation :

28/4/53	3,76			80	1,05		
---------	------	--	--	----	------	--	--

OBSERVATION N° 20.

To..., 60 ans. 1^{er} séjour : 6/9/50 - 21/11/50. Sexe : F.

Mégalo blastes : 19 % — Traitement : B12 = 750 gammas — Fer : 22 gr. — Sang.

Jours	G.R. mm ³	Hte %	V.M.	Hb. %	V.G.	C.C.H.M. %	
1 ^{er}	0,8						
8 ^e	1	11,5	115	20	1	29	
14 ^e	2,25						
20 ^e	2,68	30	110	57	1,1	30	
27 ^e	2,7	38	110	60	1,1	29	
50 ^e	4	35	87	67	0,84	30	
70 ^e	4,74	38	80	69	0,77	31	

OBSERVATION N° 20 bis.

To..., 62 ans. 2° séjour : 19/11/52 - 24/12/52.

Mégalo blastes : 33 % — Traitement : B12 = 200 gammas
Acide folique : 52 cg. — Fer I.V. — Sang.

Jours	G.R. mm ³	Hte %	V.M.	Hb. %	V.G.	C.C.H.M. %	Fer sérique	Dosage B ₁₂
1 ^{er}	1,15	17,5	152	47	2,05	41		
6 ^e	1,4	17	121	31	1,1	29		
17 ^e	2,91	35	120	51	0,88	23		
21 ^e	3,58	35	100	70	1	32		
27 ^e	3,5	38	108	70	1	29		
33 ^e	3,5	38	108	77	1,1	30		

Consultation :

15/6/54	4,16	49	119	95	1,17	31	172	0,06
---------	------	----	-----	----	------	----	-----	------

OBSERVATION N° 22.

Ba..., 35 ans. Séjour : 13 5/54 - 2/6/54. Sexe : F.

Mégalo blastes : 0 % — Traitement : B12 = 17.000 gammas,
dont 3.000 avant l'entrée.

Jours	G.R. mm ³	Hte %	V.M.	Hb. %	V.G.	C.C.H.M. %	Fer sérique	Réticul. %
1 ^{er}	1,5			36	1,03			
2 ^e	1,47	16	110	32	1,14	32	45	16
5 ^e	2,13			50	1,19			10, 2
8 ^e	2,95	32	110	60	1,05	30		1,5
17 ^e	3,23			64	1		230	0,9
22 ^e	3,89	40	102	78	1	31	72	

Consultation :

3/8/54	3,87	41	105	82	1,06	32		
7/9/54	4,3	42	97	95	1,1	36		

OBSERVATION N° 6.

Be..., 65 ans. Séjour : 17/1/51 - 8/2/51. Sexe : F.

Mégalo blastes : 0 % — Traitement : B12 = 350 gammas
Fer I.V. — Sang.

Jours	G.R. mm ³	Hte %	V.M.	Hb. %	V.G.	C.C.H.M. %	Fer sérique	Réticul. %
1 ^{er}	1							
2 ^e	1,62	19	120	45	1,4	30		
9 ^e	2,65	27	105	53	1	28		
13 ^e	3,34	32	95	61	0,9	26		7,4
17 ^e	3,33	33	100	78	1,15	32		

Consultation :

15/3/51	4,2	36	86	86	1	38		
19/4/51	4,16	36	86	75	0,9	33		
15/6/54	3,80	36	94	79	1,04	36	76	

OBSERVATION N° 25.

Te..., 57 ans. 1^{er} séjour : 7/3/50 - 11/5/50. Sexe : M.

Mégalo blastes : 0 % — Macroérythroblastes : 22 % — Traitement : B12 = 90 gammas — Fer : 48 gr. — Acide folique à partir du 24^e jour. — Hépagyl.

Jours	G.R. mm ³	Hte %	V.M.	Hb. %	V.G.	C.C.H.M. %	Réticulocytes %
1 ^{er}	1,77						
3 ^e	1,61	18	112	41	1,3	36	2
18 ^e	1,9	26	131	40	1,2	29	1
28 ^e	3,2	26	81	60	0,83	34	1
38 ^e	4,4	39	88	74	0,8	29	

OBSERVATION N° 28.

Te..., 58 ans — 2^e Séjour : 24/8/51 - 27/9/51.

Mégalo blastes : 20 % — Traitement : B12 = 600 gammas.

Jours	G.R. mm ³	Hte %	V.M.	Hb. %	V.G.	C.C.H.M. %
1 ^{er}	2	22	110	48	1,2	35
15 ^e	2,46	25	100	48	1	31
20 ^e	2,89	30	103	56	1	31
26 ^e	4,02	39	97	78	0,98	32

OBSERVATION N° 31.

Cr..., 71 ans. Séjour : avril-mai 1950. Sexe : F.

Mégalo blastes : 0 % — Traitement : B12 = 300 gammas.

Jours	G.R. mm ³	Hte %	V.M.	Hb. %	V.G.	C.C.H.M. %
1 ^{er}	1,62	22	137	46	1,42	33
10 ^e	3,7			65	0,87	
32 ^e	4,32					

OBSERVATION N° 26.

Ri..., 40 ans. Séjour : 2/12/52 - 27/12/52. Sexe : F.

Mégalo blastes : 9 % — Traitement : B12 = 1.300 gammas — Sang.

Jours	G.R. mm ³	Hte %	V.M.	Hb. %	V.G.	C.C.H.M. %
1 ^{er}	1,7	21	123	38	1,11	31
8 ^e	2,76	30	111	60	1,1	32
22 ^e	3	34	88	65	1,08	30
29 ^e	3,4			75	1,1	

Consultation :

3/2/53	4,21
21/4/53	4,8
22/2/54	5,13

	75	0,9
	75	0,8
	102	1

OBSERVATION N° 15.

Par..., 69 ans. Séjour : 19/11/52 - 30/12/52. Sexe : F.

Mégalo blastes : 23 % — Traitement : B12 = 400 gammas
Sang — Fer I.V.

Jours	G.R. mm ³	Hte %	V.M.	Hb. %	V.G.	C.C.H.M. %
1 ^{er}	1,03	18,5	175	31	1,7	32
6 ^e	1,56	17	103	33	1,1	31
16 ^e	2,08	30	150	50	1,25	26
21 ^e	3,18	36	116	55	0,88	24,5
31 ^e	3,9	37	92	69	0,9	29

Consultation :

19/2/53	3,52	35	100	85	1,2	30
8/9/53	4,02			86	1,27	

OBSERVATION N° 27.

Du..., 48 ans. Séjour : 18/1/54 - 25/2/54. Sexe : F.

Mégalo blastes : 25 % — Traitement : B12 = 1.600 gammas —
Fer : 92 g. 8 — Sang — Acide folique : 18 cg.

Jours	G.R.	Hte %	V.M.	Hb. %	V.G.	C.C.H.M. %	Fer sér.	Rétic. B ₁₂
1 ^{er}	0,9	8	89	17	0,99	34	282	
2 ^e	1			23				0,5
4 ^e	1,07	11	110	18	0,9	26	65	
6 ^e								16
9 ^e	2,27	23	104	41	0,9	28		
15 ^e	2,98	30	104	63	1,09	33	70	
19 ^e	2,92	30	104	68	1,17	36	108	0,5
22 ^e	3,08	35	116	70	1,16	32	100	
26 ^e	3,79	34	89	78	1,03	36	78	0,5
35 ^e	3,94	31	79	92	1,17	37	60	

Consultation :

23/3/54	4,2	44	104	98	1,16	35		
1/6/54	4,67	38	83	90	0,97	37	265	0,25
21/9/54	3,94	40	103	86	1,1	34		0,34

OBSERVATION N° 14.

Di..., 46 ans. Séjour : 7/2/51 - 24/2/51. Sexe : F.

Mégalo blastes : 44 % — Traitement : B12 = 60 gammas —
Fer I.V.

Jours	G.R. mm ³	Hte %	V.M.	Hb. %	V.G.	C.C.H.M. %	Réticulocytes %
1 ^{er}	1,24	15	125	24	1	25	
5 ^e	1,65	16	100	25	0,75	25	15
8 ^e	3,2	29	90	51	0,8	29	
10 ^e	3,17	27	85	51	0,82	30	6
25 ^e	4	32	82	56	0,7	30	

Consultation :

18/4/51	4	42	84	79	0,8	30	
---------	---	----	----	----	-----	----	--

OBSERVATION N° 30.

Vi..., 72 ans. Séjour : 2/5/51 - 26/6/51. Sexe : M.

Mégalo blastes : 19 % — Traitement : B12 = 210 gammas —
Acide folique : 15 cg.

Jours	G.R. mm ³	Hte %	V.M.	Hb. %	V.G.	C.C.H.M. %	Réticulocytes %
1 ^{er}	3,27	29	88	64	0,97	31	
24 ^e	2,98	34	110	90	1,55	42	3
35 ^e	3,08						
41 ^e	3,9	44	112	83	1,06	30	

Consultation :

5/10/51	4,68			92	1		
29/11/51	5,78			100	0,89		
18/1/52	6,5	55	84	130	1	34	
22/2/52	4,02	45	109	88	1,1	31	
13/5/52	4,7			108	1,14		
25/6/52	4,06			80	1		
9/1/54	3,43			92	1,34		
21/1/54	3,1			80	1,4		
15/6/54	4,64			114	1,23		

OBSERVATION N° 11.

Ar..., 69 ans. Séjour : 16/11/53 - 25/12/53. Sexe : F.

Mégalo blastes : 20 % — Traitement : B12 = 600 gammas —
Fer : 38 gr. 4 — Sang — Acide folique : 25 cg.

Jours	G.R. mm ³	Hte %	V.M.	Hb. %	V.G.	C.C.H.M. %	Fer sérique	Réticul. %
1 ^{er}	1,13			34	1,3	36		
4 ^e	1,29	15	115	31	1,3		117	
9 ^e	2,12	23	102	46	1,08	32		8-6
14 ^e	3,03	29	97	60	1	33	65	3
19 ^e	2,88	34	116	61	1,07	28	36	5
28 ^e	3,05	34	110	64	1,07	30	56	
36 ^e	3,45	35	103	74	1,08	34		

OBSERVATION N° 32.

Ve..., 52 ans. Séjour : 20/12/51 - 18/1/52. Sexe : M.

Mégalo blastes : 0 % — Traitement : B12 = 160 gammas.

Jours	G.R. mm ³	Hte %	V.M.	Hb. %	V.G.	C.C.H.M. %	Fer sérique
1 ^{er}	2,12	27	128	44	1,04	27	
2 ^e	2,3	28	121	47	1	26	
11 ^e	3,38	33	100	70	1,06	33	

Consultation :

19/2/52	3,54			80	1,14		
17/6/52	4,16			73	0,8		
18/9/52	4,75			90	0,9		
3/3/52	4,1			85	1		
19/9/53	4,45			98	1,1		
22/12/53	5,13	48	94	102	1	34	206
27/4/54	5,11	48	94	113	1,1	37	
8/9/54	4,92			107	1,08		

OBSERVATION N^o 9.

An..., 61 ans. Séjour : 14/3/53 - 14/4/53. Sexe : F.

Mégalo blastes : 22 % — Traitement : B12 = 1.300 gammas —
Fer : 26 gr.

Jours	G.R. mm ³	Hte %	V.M.	Hb. %	V.G.	C.C.H.M. %
1 ^{er}	2,13	20	95	48	1,14	38
11 ^e	2,34	25	107	47	1	30
16 ^e	2,62			64	1,23	

Consultation :

19/5/53	5,6	46	82	104	0,92	35
21/7/53	3,96					
1/9/53	4,88	45	93	98	1,02	34

OBSERVATION N^o 33.

Pe..., 64 ans. Séjour : 24/6/52 - 23/8/52. Sexe : F.

Mégalo blastes : 31 % — Traitement : B12 = 2.000 gammas —
Fer : 27 gr. — Sang.

Jours	G.R. mm ³	Hte %	V.M.	Hb. %	V.G.	C.C.H.M. %
1 ^{er}	1,4			28	1	
6 ^e	3,5	31	88	64	0,9	33
15 ^e	3,49	32	94	57	0,81	28
24 ^e	3,35			66	1	
29 ^e	4,5			70	0,77	

Consultation :

14/6/53	3,9			82	1,05	
10/12/53	4,8			104	1,08	
6/5/54	4,99	48	96	104	1,04	34

OBSERVATION N^o 21.

Mi..., 39 ans. Séjour : 6/7/50 - 30/8/50. Sexe : M.

Mégalo blastes : 30 % — Traitement : B12 = 420 gammas —
Fer : 42 gr.

Jours	G.R. mm ³	Hte %	V.M.	Hb. %	V.G.	C.C.H.M. %	Réticulocytes %
1 ^{er}	1,12	16	150	29	1,29	29	2
6 ^e	1,1	14	127	29	1,31	33	
13 ^e	2,37	21,5	90	52	0,8	38	
19 ^e	3,5	25	71	57	0,8	36	
35 ^e	3,7			75	1		
55 ^e	4,52	38	84	86	0,9	30	

Consultation :

15/9/50	4,8	40	83	90	0,9	33	
3/2/51	4,9	42	86	87	0,9	31	

OBSERVATION N° 36.

La..., 69 ans. Séjour : Pr Ag. CAMELIN (Desgenettes), 1954.
Sexe : M.

Mégalo blastes : 49,5 — Traitement : B12 = 7.840 gammas —
Fer : 36 gr. — Sang — Hépatol.

Jours	G.R. mm ³	Hte %	V.M.	Hb. %	V.G.	C.C.H.M. %	Réticul. %
1 ^{er}	1,8			41	1,14		
4 ^e	1,55						3
8 ^e	2,1	25	150	47	1,11	30	
15 ^e	2,25			55	1,22		
20 ^e	3,45			70	1		
27 ^e	3,92			76	0,95		
41 ^e	3,6	41	114	85	1,18	32	
52 ^e	4,23	40	95	85	1	34	

OBSERVATION N° 24.

Bo..., 46 ans. Séjour : 12/2/54 - 27/2/54. Sexe : F.

Mégalo blastes : — Traitement : B12 = 13.100 gammas —
Sang.

Jours	G.R. mm ³	Hte %	V.M.	Hb. %	V.G.	C.C.H.M. %	Fer sérique	Réticul. %
1 ^{er}	1,44	16	112	37	1,28	36	116	
4 ^e	1,93			45	1,18			
8 ^e	3,1	32	103	71	1,14	35		
17 ^e	3,6	36	100	78	1,08	36		20
<i>Consultation :</i>								
23/3/54	4,24			95	1,13			
22/4/54	5,4			110	1,05			
19/8/54	5,02			100	1			

OBSERVATION N° 37.

Br..., 54 ans. 1^{er} séjour : 12/9/51 - 19/10/51. Sexe : F.

Mégalo blastes : 35 % — Traitement : B12 = 630 gammas —
Fer : 22 gr. — Sang.

Jours	G.R. mm ³	Hte %	V.M.	Hb. %	V.G.	C.C.H.M. %	Réticul. %
1 ^{er}	1,5	14	93	24	0,8	27	
4 ^e	1,16	11	100	22	1	32	
12 ^e	2,22						22,5
25 ^e	3,2						
42 ^e	4,7			81	0,86		

OBSERVATION N° 38.

Br..., 56 ans. 2^e séjour : 13/11/53 - 23/12/53.

Mégakloblastes : 7 % — Traitement : B12 = 300 gammas -
Fer : 22 gr. 60 — Hépagyl.

Jours	G.R. mm ³	Hte %	V.M.	Hb. %	V.G.	C.C.H.M. %	Fer sérique	Rétic. %	Dosage B ₁₂
1 ^{er}	2,46	29	120	67	1,42	37	169		0,55
12 ^e				69				6	
15 ^e	3,45	35	100	86	1,24	39		10,5-6	0,51
16 ^e	3,37	43	125	81	1,2	30	45		
25 ^e	4,13	40	97	96	1,17	38	88		
33 ^e	4,07	42	103	96	1,2	36	104		

Consultation :

19/1/54	4,45	47	107	108	1,22	37	70		
22/2/54	5,02			101	1				
1/4/54	4,27			90	0,95				
4/11/54	4,25	41	97	94	1,1	36	137		0,1

OBSERVATION N° 39.

Bug..., 67 ans. Sexe : M.

Traitement : acide folinique.

Ce malade a reçu avant son admission à l'hôpital de l'Anti-quaille (Service du Dr VACHON) une injection d'Hépagyl. Il présente outre les signes exigés chez tous nos malades, un syndrome neuro-anémique caractérisé par des dysesthésies et un signe de Babinski. Il a reçu : acide folinique seul pendant 20 jours, 3 mg. par jour, soit 60 mg. au total, puis vitamine B12.

Jours	G.R.	Hte %	V.M.	Hb. %	V.G.	C.C.H.M. %	Fer sér.	Méthion. gammas	B ₁₂
1 ^{er}	1,44	16	144	35	1,28	33	133	8	0,28
8 ^e	2,2	29	130	58	1,32	32	45	6	0,13
15 ^e	3,17	31	100	65	1,05	31	40	9,4	0,19
21 ^e	3,47	35	103	83	1,20	37	38	13,8	0,18
35 ^e	3,73	39	105	83	1,12	34	59		

Le seul acide folinique a suffi pour obtenir une guérison clinique excellente, avec en particulier, la disparition du signe de Babinski en trois semaines. La réponse hématologique a été tout à fait satisfaisante et le taux de méthionine, bas à l'entrée, s'est élevé jusqu'au voisinage de la normale. En particulier, la courbe de Price-Jones, typique le 1^{er} jour avec les quatre populations globulaires, de 4_u à 11,5_u, est presque entièrement corrigée le 21^e jour.

On a assisté progressivement à la disparition des mégaloctes (8^e jour), et des microcytes (15^e jour).

Le taux de vitamine B12, qui était bas au départ, ne s'est pas modifié dans des limites appréciables. L'addition de vitamine B12 à l'acide folinique, seule, a pu le modifier.

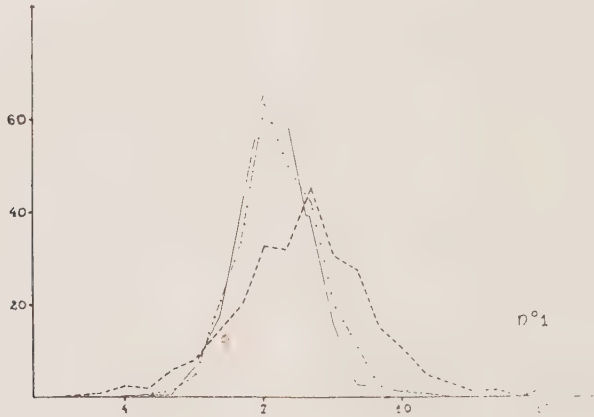


FIG. 9. — Courbes moyennes générales (en fonction des doses).

- - - - - avant traitement.
- en fin de traitement, par doses élevées.
- . - . - en fin de traitement, par faibles doses.

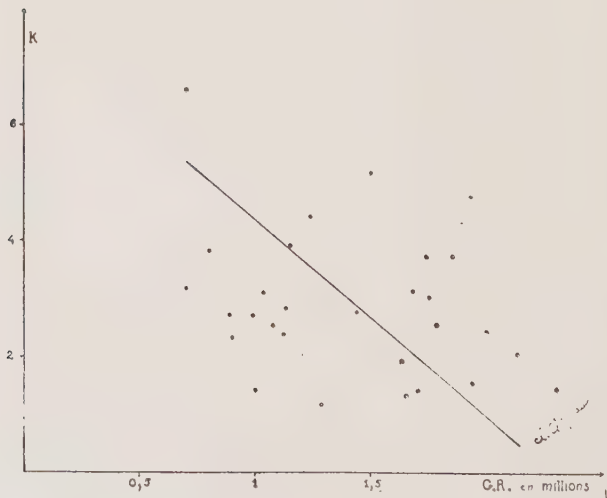


FIG. 10.

Valeur du coefficient K en fonction du chiffre globulaire de départ.

CHAPITRE IV

La correction du syndrome hématologique dans le sang périphérique au cours du traitement

L'étude des modifications de chaque élément des bilans hématologiques, dans le sang périphérique (montée globulaire, réticulocytose (7), constantes moyennes, courbe statistique de PRICE-JONES, fer sérique...), présente un intérêt certain pour suivre la réparation de l'anémie et adapter le traitement à chaque cas particulier.

Toutefois, la majorité des auteurs est d'accord pour reconnaître une particulière importance à la *courbe de montée globulaire* (95) : celle-ci est, en effet, le critère le plus fidèle de l'efficacité d'une thérapeutique. La réticulocytose, l'est important de l'activité des extraits hépatiques, nous a paru beaucoup moins fidèle dans l'appréciation des résultats obtenus par la vitamine B12. Nous nous sommes donc attachés plus particulièrement à l'expression mathématique de la montée globulaire. Mais de nombreux facteurs échappent à toute évaluation numérique, dans les conditions du reste si variables présentées par le malade.

A. ETUDE STATISTIQUE DE LA MONTÉE GLOBULAIRE

Le simple examen des courbes de montée globulaire chez le Biermérien illustre ces difficultés, car la régénération globulaire se ralentit à mesure que le taux des hématies se rapproche de la normale ; et même dans les cas les plus favorables, au point de vue expérimental, la courbe construite en coordonnées normales (chiffre globulaire en fonction du temps) pré-

sente un infléchissement progressif se prêtant mal à l'analyse. Nous avons donc, à la suite de RIDDLE et de notre Maître CROIZAT — avec R. CREYSSEL et P. BOSSEX (26) — essayé d'exprimer, en fonction du temps de traitement, non plus les valeurs des chiffres globulaires par millimètre cube, mais leurs logarithmes. Dans un certain nombre de cas, on obtient alors une courbe linéaire qui cependant s'infléchit, elle aussi, vers le 15^e ou 20^e jour. De plus, en soumettant à l'analyse statistique un plus grand nombre de cas, nous avons constaté que cette construction ne nous permettait pas de représenter la régénération globulaire de façon satisfaisante. D'autre part, même en n'étudiant que la partie initiale de la montée globulaire et en la représentant en coordonnées logarithmiques ($\log. X = f(t)$), dans un certain nombre de cas, on arrive à établir une droite de régression satisfaisante, mais il en est beaucoup où aucune corrélation linéaire ne peut être établie.

Il est donc nécessaire de tenir compte du ralentissement de la montée globulaire à l'approche du chiffre normal. Ceci n'a rien d'étonnant : l'aspect de la courbe semble obéir à la loi biologique générale d'évolution des croissances (cf. la croissance microbienne). Mais ici, les facteurs limitant la croissance ne se bornent pas à des facteurs nutritionnels. Faut-il invoquer l'existence d'une hormone régulatrice ?

Nous avons donc essayé d'étudier la croissance globulaire de nos malades en ne faisant que cette hypothèse : la croissance globulaire obéit à une loi logistique :

N étant le nombre de globules rouges au mm^3 , à l'instant t :

N_m étant le nombre maximum moyen de globules rouges pour la catégorie de malades considérée (hommes, femmes, vieillards) (*),

On peut écrire :

$$\frac{dN}{dt} = \alpha N(N_m - N)$$

On démontre alors que :

$$L_N = L(N_m - N) = \alpha t + \beta$$

(*) Nous avons choisi N_m en nous référant aux valeurs données par WINTROBE (103), soit :

$N_m = 4,6$ pour les sujets âgés de plus de 65 ans,
 $= 4,77$ pour les femmes jeunes,
 $= 5,43$ pour les hommes jeunes.

On introduit alors la variable :

$$z = 100[\log. N - \log.(N_m - N)]$$

Le coefficient 100 étant introduit pour des raisons de commodité graphique.

On voit que :

$$z = 100 L_{10} [L_N - L(N_m - N)]$$

$$z = 100 L_{10} [\alpha t + \beta]$$

On posera : $z = Kt + m$

$$\text{d'où : } K = 100 L_{10} z.$$

Le coefficient K et le coefficient z déterminent la vitesse de reproduction des globules.

On construit alors, pour chaque cas $z = f(t)$. (cf. fig. 1 et 2).

Si la loi était rigoureusement suivie, les points devraient être rigoureusement alignés. Ceci ne peut évidemment être exigé dans notre cas ; il faut, en effet, tenir compte des erreurs expérimentales de mesure, du caractère quelque peu arbitraire du chiffre normal de globules N_m pour la catégorie considérée, enfin on ne peut éliminer la possibilité de variations du coefficient K chez un même sujet dans le temps.

Le problème statistique revient donc à ajuster une *droite de régression* de z en fonction de t, en évaluant, tout au moins dans les cas où la linéarité n'est pas évidente, le coefficient de corrélation.

Comme on le verra plus loin, il nous a été possible d'établir une telle corrélation linéaire dans 29 de nos cas traités par la vitamine B12. Nous avons étudié à titre de comparaison 6 cas choisis, au hasard, parmi les malades traités par les extraits hépatiques et 1 cas traité par l'acide folinique.

Ces données étant établies nous avons procédé aux études suivantes :

— Comparaisons de groupes de malades établis selon l'âge et le sexe (6 groupes).

— Essai de corrélation entre les valeurs de K et le traitement appliqué (extraits hépatiques, vitamine B12 à diverses doses).

— Essai de corrélation entre le coefficient K et le chiffre globulaire de départ.

*Résultats :*a) *Valeurs du coefficient K :* r = coefficient de corrélation de PEARSON.

N°	Nom	Age	Sexe	Traitement	K	r	Chif. glob. de départ
1. Malades traités par la vitamine B12.							
1	Fr...	76	M	720	4,75	0,98	1,93
2	Re...	72	M	1140	1,24		1,65
3	Jo...	70	F	3600	3,14		0,7
4	Pei...	70	M	3600	2,54		1,08
5	Ch...	59	M	4140	1,16	0,82	1,28
6	Be...	65	F	350	1,42	0,49	1,00
7	Sau...	57	M	1800	1,88		1,63
8	Pal...	64	F	1300	2,68	0,9	0,89
9	An...	61	F	1300	2,07		2,13
10	Ma...	64	M	540	1,42		2,3
11	Ar...	69	F	600	2,79	0,87	1,13
12	Pei...	51	F	2040	3,73		1,85
13	Us...	69	F	9300	3,00		1,75
14	Di...	46	F	60	4,38		1,24
15	Pav...	69	F	400	3,11	0,77	1,03
16	Bus...	67	F	900	3,11		1,68
17	Per...	63	M	460	1,48		1,94
18	Cu...	66	M	360	3,70	0,85	1,74
19	Co...	62	M	29000	2,48		0,99
20	To...	62	F	200	3,85		1,15
20	To...	60	F	750	3,77		0,8
21	Mi...	39	M	420	2,37		1,12
22	Ra...	35	F	17000	4,57	0,91	1,5
23	An...	37	F	300	6,61		0,7
24	Bo...	46	F	13100	2,73		1,44
25	Te...	57	M	90	2,49		1,77
26	Ri...	40	F	1300	1,37		1,7
27	Du...	48	F	1600	2,24	0,86	0,9
28	Te...	58	M	600	2,38	0,95	2
2. Malades traités par les extraits hépatiques							
1	Fr...	80	F		1,65		1,02
2	Pe...	51	F		2,44		1,64
3	Lhe...	64	F		3,28		0,93
4	Vi...	70	M		1,40		2,45
5	Fo...	58	M		2,94		1,83
6	Li...	58	M		2,05		1,42
3. Malade traité par l'acide folinique.							
39	Bug...	67	M		3,2		1,44

b) *Etude statistique de la corrélation entre la valeur du coefficient K et l'âge et le sexe.*

Nous avons dressé le tableau suivant :

<i>Groupe</i>	<i>Nombre d'obser- vations</i>	<i>Valeur moyenne de K</i>	<i>Variance de K dans le groupe</i>
I. Homme moins de 55 ans	1	2,37	0
II. Hommes 55-65 ans	8	1,80	0,22
III. Hommes plus de 65 ans	4	3,06	1,70
IV. Femmes moins de 55 ans	6	3,38	3,39
V. Femmes 55-65 ans	5	3,22	0,51
VI. Femmes plus de 65 ans	5	3,03	0,14

On a appliqué le test des t pour comparer les groupes entre eux :

— Le cas des groupes I et IV est assez particulier puisque le groupe I ne comprend qu'un sujet. Pas de différence significative.

— Les groupes III et VI présentent des valeurs moyennes de K très voisines. Il n'y a évidemment aucune différence significative.

— Pour les groupes II et V, $t = 4,05$. Or, la valeur 3,11 correspond à un seuil de probabilité de 5 %. Il y a donc ici une différence significative, mais il faut reconnaître qu'elle l'est faiblement.

c) *Etude statistique de la corrélation entre la valeur du coefficient K et la nature du traitement.*

1. Comparaison entre les échantillons de populations traités par les extraits hépatiques et la vitamine B12.

Pour les 29 cas traités par la vitamine B12 nous trouvons :

- valeur moyenne de K : 2,58
- variance de K : 1,61.

Pour les 6 cas étudiés traités par les extraits de foie, nous trouvons :

- valeur moyenne de K : 2,29
- variance de K : 0,45.

On applique ici encore le test des t qui donne la valeur $t = 1,22$.

Il n'y a donc pas de différence significative entre les deux groupes.

2. Essai de corrélation entre la valeur de K et la dose de vitamine B12 administrée.

Nous avons dressé deux graphiques indiquant les valeurs de K en fonction du traitement. Devant leur allure l'absence de corrélation apparaît évidente sans qu'il soit besoin d'en chercher une confirmation mathématique (fig. 7 et 8).

d) *Etude statistique de la corrélation entre la valeur du coefficient K et le chiffre globulaire de départ.*

On a testé la corrélation entre ces deux valeurs : le coefficient est ici à : $r = -0,193$. La corrélation, testée par les méthodes classiques, n'est pas significative. On peut toujours — même en l'absence de corrélation — établir une droite selon l'équation :

$$K - 2,82 = 0,272(N - 1,45)$$

mais, en l'absence de corrélation significative, nous ne pouvons retenir cette droite : tout au plus, a-t-on l'impression qu'il existe une tendance à une montée plus rapide chez les partant de chiffres bas (fig. 10).

Bien entendu, ceci ne s'applique qu'au coefficient K de l'équation :

$$\begin{aligned} z &= 100[\log. N - \log.(Nm - N)] \\ &= Kt + m \end{aligned}$$

coefficient qui caractérise l'évolution de l'ensemble de la courbe de montée globulaire chez un sujet donné (fig. 1 et 2).

Il est bien évident que, par contre, la montée globulaire elle-même, exprimée en valeur arithmétique habituelle, en fonction du temps, est plus rapide lorsqu'on monte de 700.000 G.R. mm³ à 2.000.000 que de 1.500.000 à 2.000.000.

B. EVOLUTION DES CONSTANTES MOYENNES

Il nous est apparu rapidement que leur étude statistique ne nous apporterait que peu de données précises en ce qui concerne la relation entre leur correction et les traitements utilisés.

Nous nous bornerons à montrer cette évolution en fonction du temps, pour l'ensemble de nos observations, à l'aide de 2 graphiques, construits en coordonnées normales.

— L'évolution de la *C.C.H.M.* (fig. 4) : dès la première injection de vitamine B12, (100 gammas suffisent), on constate une forte diminution de la *C.C.H.M.* (citons par exemple, l'observation n° 27, où la *C.C.H.M.* tombe en quatre jours de 34 à 26 %). Cette hypochromie s'accompagne d'une chute parallèle du taux de fer sérique (dans l'exemple choisi, de 282 gammas à 65 gammas). Cette hypochromie secondaire — bien classique — a été retrouvée dans 27 cas. La baisse de la *C.C.H.M.* et du fer sérique, dès le début du traitement justifie la nécessité d'une thérapeutique martiale précoce.

— *Le volume moyen* (fig. 3) : la diminution du volume moyen se produit dans un laps de temps extrêmement variable ; c'est l'élément le plus réfractaire à l'action de la thérapeutique et le plus long à se corriger parfaitement.

— *Le diamètre moyen* : son étude ne présente qu'un intérêt limité, étant donné l'anisocytose marquée de la maladie de BIERMER. Il est préférable d'étudier les modifications de la courbe statistique de PRICE-JONES, en mesurant chaque fois, au moins 250 érythrocytes.

C. ANALYSE STATISTIQUE DES DONNÉES DE LA COURBE DE PRICE-JONES

C'est la mesure du coefficient d'anisocytose qui a servi de base à notre étude et de terme de comparaison. Les différences observées en utilisant cette donnée dans plusieurs groupes de malades, selon leur âge et le moment du traitement, sont nettement plus fidèles qu'avec d'autres tests.

Notre étude a porté sur trente malades traités par la vitamine B12 : nous les avons répartis en groupes d'âge, en séparant, pour chacun d'eux, les sujets ayant reçu une dose totale de moins de 1000 gammas de vitamine B12, de ceux ayant reçu une dose supérieure.

Le tableau suivant indique dans chacun des six groupes ainsi définis la valeur du coefficient d'anisocytose A chez les malades en fin de traitement.

			A =
<i>Groupe I</i>			
Moins de 55 ans	3 malades	}	9,43
Dose totale de vitamine B12			10,96
inférieure à 1000 gammas			11,20
<i>Groupe II</i>			
Moins de 55 ans	4 malades	}	9,11
Dose totale de vitamine B12			11,48
supérieure à 1000 gammas			9,15
			11,55
<i>Groupe III</i>			
			9,86
55 à 65 ans	6 malades	}	11,47
Dose totale de vitamine B12			10,17
inférieure à 1000 gammas			8,24
			11,10
			12,72
<i>Groupe IV</i>			
			12
55 à 65 ans	6 malades	}	11,56
Dose totale de vitamine B12			11,78
supérieure à 1000 gammas			9,95
			9,49
			11,12
<i>Groupe V</i>			
			10,77
65 ans ou davantage	5 malades	}	10,74
Dose totale de vitamine B12			9,73
inférieure à 1000 gammas			12
			11,72
<i>Groupe VI</i>			
			8,97
65 ans ou davantage	6 malades	}	8,81
Dose totale de vitamine B12			13,1
supérieure à 1000 gammas			9,98
			12,03
			9,80

Afin de comparer les valeurs de A dans les différents groupes, on établit pour chacun d'eux la moyenne du coefficient d'anisocytose et sa variance.

N° des groupes	Moyenne de A dans le groupe = m_i	Variance de A = σ_i^2
I	10,53	0,61
II	10,53	0,98
III	10,47	1,73
IV	10,98	0,89
V	10,79	0,69
VI	10,47	2,43
Moyenne	10,66	1,36

Ces résultats ont été testés par différentes méthodes. On notera que la valeur moyenne du coefficient d'anisocytose pour l'ensemble des malades étudiés reste supérieure à celle obtenue chez le sujet normal ($10,66 \pm 2,34$ au lieu de $6,3 \pm 1$ % selon PRICE-JONES).

Les valeurs obtenues dans les différents groupes ont été comparées par différents tests :

1. On compare les résultats par la méthode d'analyse de la variance :

On compare

$$S^2_r = \Sigma \Sigma (X_{ij} - m_i)^2 \quad \text{et} \quad S^2_A = \Sigma H_i (m_i - m)^2$$

m = moyenne générale des coefficients d'anisocytose A.

m_i = moyenne du 1^{er} groupe.

H_i = nombre d'observations du 1^{er} groupe.

X_{ij} = valeur de A pour la j ^{ème} observation du 1^{er} groupe.

On a alors :

$$S^2_r = \Sigma (H_i \sigma_i^2)$$

On introduit un rapport :

$$F = \frac{\frac{S^2_A}{\sigma}}{\frac{S^2_r}{23}} = 0,18.$$

La table de SNEDECOR indique que s'il n'y a pas de différence significative entre les groupes considérés, le coefficient F a une chance sur 100 seulement de s'élever au-dessus de 3,71, 5 chances sur 100 de s'élever au-dessus de 2,53.

Il n'apparaît donc pas par cette méthode de différence significative.

2. Confirmation par le test des *t* de STUDENT :

On l'a appliqué aux groupes III et IV dont les coefficients moyens d'anisocytose diffèrent le plus. Là encore, il n'y a pas de différence significative. On trouve $t = 0,7$, alors qu'un seuil de probabilité de 5 % donne la valeur 1,81. Autrement dit, pour le nombre d'observations (12) la différence des moyennes n'est pas significative.

3. On a enfin appliqué le test des *F* aux variances de A :

$$F = \frac{\sigma_1^2}{\sigma_2^2} \times \frac{\frac{n_1 - 1}{n_1}}{\frac{n_2 - 1}{n_2}}$$

$F = 2,92$ pour le groupe III et IV

alors que le seuil de probabilité à 5 % est de 5,05. Si comme c'est le cas, F est inférieur à 5,05, il y a moins de 5 % de chances pour que l'absence de différence significative soit due au hasard d'échantillonnage.

On a, de même, appliqué ce test aux groupes V et VI. Ici on trouve $F = 3,37$, alors que le seuil de probabilité à 5 % est de 6,26.

4. Les méthodes statistiques ont, elles-mêmes, été « testées » en comparant, dans le groupe IV, les données obtenues avant et après traitement. (Une observation, où manquait la courbe de départ a été exclue).

On a :

Avant traitement : Moyenne de A : 17,05
Variance de A : 4,90

— Après traitement : Moyenne de A : 10,89
Variance de A : 0,89

Le test des *t* donne la valeur : $t = 3,51$.

La valeur $t = 3,25$ correspond à un seuil de 0,005 ; il y a donc moins de 5 chances pour 1000 pour que, du fait du hasard seul, la valeur de t dépasse 3,25.

La différence apparaît ici nettement significative.

Par le test des *F*, on obtient : $F = 8,50$.

Or on a :

Pour le seuil de probabilité 0,01 : $F = 8,75$

Pour le seuil de probabilité 0,05 : $F = 4,39$.

La différence apparaît par ce test assez significative.

Le Biermérien « guéri »

A. ETUDE DES BILANS CHEZ LES MALADES EN FIN DE TRAITEMENT

La guérison clinique, en règle spectaculaire avec les thérapeutiques habituelles — extraits hépatiques ou vitamine B12 — est le facteur fondamental. Cependant, il est nécessaire de ne pas s'en contenter. En effet, on peut constater, chez des malades en fin de traitement, quelques discordances entre l'état clinique et le bilan hématologique.

1. Pour les globules rouges : le chiffre globulaire moyen est de 4.180.000 ; mais il apparaît, à l'examen des résultats ultérieurs obtenus chez les malades suivis à la consultation, que ce chiffre n'est pas un plafond. En effet, dans 25 cas, sur les 28 revus régulièrement, et traités de façon analogue (vitamine B12 = 50 à 200 gammas par mois et cure martiale systématique), la montée globulaire se poursuit lentement. Le chiffre moyen (calculé chez les 28 malades lors du dernier bilan de consultation) est égal à 4.565.000. Il faut noter qu'il n'existe aucune différence significative entre le chiffre globulaire moyen des malades ayant reçu un traitement initial de vitamine B12 supérieur à 1.000 gammas (4.580.000) et celui des malades ayant reçu un traitement initial de vitamine B12 inférieur à 1.000 gammas (4.545.000). Il n'y a pas davantage de différence significative entre les chiffres maxima atteints par les uns et les autres de ces sujets. Remarquons enfin, que le plafond le plus élevé égale 6.500.000 G.R. mm³, et que 6 malades ont dépassé habituellement 5.000.000 G.R. mm³, oscillant légèrement autour de ce chiffre aux examens de contrôle successifs.

2. Les autres éléments du bilan de fin de traitement sont revenus à des valeurs sensiblement normales (par ex.

cf. fig. 5). Seule la courbe de PRICE-JONES, comme nous l'avons vu, garde un coefficient d'anisocytose supérieur à la normale. Le fer sérique peut être encore bas. Quant au taux de vitamine B12 dans le sérum, il n'a malheureusement pas pu être dosé systématiquement ; il nous a paru se normaliser (0,55 milligrammas/cm³, obs. n° 11).

Comparativement, chez les malades traités exclusivement par des extraits hépatiques, le chiffre globulaire moyen à la fin du traitement est de 3.957.000, mais semble soumis, aux examens ultérieurs, à des oscillations plus grandes.

B. ETUDE DES BILANS CHEZ LES MALADES SOUMIS A UN TRAITEMENT D'ENTRETIEN

Chez nos 28 malades suivis à la consultation, nous avons constaté, dans quelques cas, une correction hématologique parfaite, à plus ou moins longue échéance selon les malades ; mais cet équilibre est souvent instable. Dans les autres cas, même avec une guérison clinique durable, il persiste une discrète macrocytose, marquée par l'augmentation du volume moyen et l'étalement de la courbe de PRICE-JONES, à la limite des dimensions habituelles (cf. obs. n° 17).

C. LES RECHUTES

L'équilibre obtenu reste précaire ; en effet, le Biermérien laissé sans traitement d'entretien, reste exposé aux rechutes.

Nous avons relevé chez nos 35 malades, 5 rechutes, survenues depuis leur premier traitement dans le service. Tous ces malades avaient interrompu leur traitement depuis plusieurs mois :

— trois rechutes ont été traitées à nouveau dans le service.

Il s'agit de : M. Te... (obs. n° 25), qui avait reçu 90 gammas de vitamine B12 et de l'acide folique : il a rechuté un an plus tard (obs. n° 28).

De Mme To... (obs. n° 20), qui avait reçu 750 gammas de vitamine B12, et a rechuté deux ans plus tard (obs. 20').

De Mme Br... (obs. n° 37), qui avait reçu 630 gammas de vitamine B12 et a rechuté deux ans plus tard (obs. n° 38).

La rechute de M. Fr... (obs. n° 1) a été dépistée à la consultation, à l'occasion d'une convocation systématique. Il avait reçu une dose totale de 720 gammas et n'avait suivi aucun traitement d'entretien. Sa rechute, survenue trois ans plus tard, reste infraclinique : on constate seulement une augmentation du taux du fer sérique (184 gammas), une anisocytose indiscutable qu'objective la courbe de PRICE-JONES, et surtout un taux sérique de vitamine B12 particulièrement faible (0,01 milligrammas/cm³).

— Enfin Mme Be... (obs. n° 6), a rechuté trois ans après avoir reçu une dose totale de 350 gammas de vitamine B12 : vue également à l'occasion d'une convocation, elle venait précisément d'être traitée par son médecin.

L'étude de ces rechutes permet de mettre en évidence les signes d'alarme :

- modifications de la courbe de PRICE-JONES ;
- augmentation du taux de fer sérique ;
- chute du taux sérique de vitamine B12 (*),

alors que les autres éléments sont modifiés de façon encore peu marquée.

Enfin, sans que l'on puisse parler de rechute, il n'est pas rare de constater, par intermittence, des valeurs à la limite de la normale, ce qui conduit à se demander si le Biermérien, cliniquement guéri, peut retrouver des constantes hématologiques rigoureusement normales (facteur âge, facteurs nutritionnels ?).

(*) Il est difficile pour l'instant d'interpréter cette chute, qui sera étudiée dans une publication ultérieure.

Discussion des résultats et incidences thérapeutiques

A. LA CORRÉLATION ENTRE LES RÉSULTATS ET LES DIVERS FACTEURS ÉTIOLOGIQUES

En soumettant objectivement à une analyse rigoureuse tous nos chiffres, nous avons eu la surprise, contrairement à une première impression clinique, de constater que l'âge des malades n'avait aucune influence significative sur l'évolution. La montée globulaire n'est pas significativement plus rapide chez les malades jeunes ; la courbe de Price-Jones, en fin de traitement, est corrigée de la même façon dans tous les groupes étudiés, gardant pour tous un coefficient moyen d'anisocytose supérieur à la normale ($10,66 \pm 2,34$, au lieu de $6,3 \pm 1$). Nous avons trouvé une seule différence significative — bien qu'elle le soit faiblement — entre les hommes et les femmes d'un même groupe d'âge — 55 à 65 ans. Doit-on invoquer, chez ces dernières, l'influence des modifications endocriniennes sur la qualité de leur réponse à la thérapeutique antipernicieuse ?

Le chiffre initial de globules rouges, s'il affecte naturellement la pente de la première partie de la courbe de montée globulaire, plus rapide chez les malades partant de chiffres plus bas, n'est pas un facteur influent comme il peut l'être par exemple dans la réparation de l'anémie post-hémorragique. Le coefficient K, qui caractérise l'évolution de l'ensemble de la courbe, est sans corrélation avec le chiffre de globules rouges au départ.

De cette étude, se dégage déjà la notion que chaque malade répond à la thérapeutique de façon tout à fait indi-

viduelle, sans que l'on puisse préjuger du résultat d'après les facteurs — âge, sexe, numération — étudiés ici.

B. LA CORRÉLATION ENTRE LES RÉSULTATS ET LES DIVERSES MODALITÉS DU TRAITEMENT

Les extraits hépatiques (11, 52, 62, 68) ont, sur la montée globulaire, une action comparable à celle de la vitamine B12 ; la comparaison, à l'aide des méthodes classiques, des valeurs moyennes du coefficient K montre des valeurs très voisines (2,58 et 2,29). Ceci justifie, de façon précise, la fidélité de certains auteurs aux bons extraits hépatiques (42). Toutefois si, dans la cure d'attaque, la seule supériorité de la vitamine B12 réside dans sa simplicité d'utilisation et sa meilleure acceptation par le malade, dans la cure d'entretien, il nous semble permis de remarquer la plus grande fréquence de rechutes et la plus grande irrégularité des résultats chez les malades traités par les extraits hépatiques — sans doute ceci doit-il être attribué à l'indocilité et à la négligence d'un plus grand nombre de malades vis-à-vis d'une thérapeutique plus difficile.

Le bifactor constituera peut-être un progrès supplémentaire dans le traitement d'entretien, bien que les auteurs allemands (46) signalent déjà, pour ceux de leurs malades traités per os, la diminution de leur fidélité aux examens systématiques.

L'acide folinique : le résultat obtenu dans le cas étudié a été satisfaisant, la valeur du coefficient K est de 3,2, c'est-à-dire du même ordre que celles trouvées chez les malades traités par extraits hépatiques ou vitamine B12. Insistons encore sur la disparition du signe de BABINSKI, chez notre malade et sur l'augmentation du taux de méthionine, avec l'acide folinique, utilisé seul.

Pour les malades traités par la vitamine B12, nous avons voulu chercher par des méthodes précises s'il existait une corrélation entre la dose totale administrée lors de la cure d'attaque et la réponse du malade. En effet, au début de l'utilisation de la vitamine B12, les doses préconisées étaient minimales (quelques gammas par jour) et les résultats, tant cliniques qu'hématologiques, spectaculaires (cf. obs. n° 14). Puis, peu à peu, peut-être devant l'existence de formes rebelles à la B12 seule, ou de réponses de mauvaise qualité, ou par l'amélioration des techniques de dosage de la vitamine B12 tendant à prouver l'épuisement des réserves tissulaires (36), différents auteurs ont été conduits à l'emploi de

doses de plus en plus élevées, soit uniques (101), soit répétées (82) afin de « reconstituer les réserves de l'organisme » (73), et de « forcer le plafond globulaire » (9, 10). (cf. obs n° 5).

Une étude approfondie de la relation entre les doses totales utilisées et la réponse hématologique a été faite, dès 1949, par UNGLEY : cet auteur a constaté que, dans les limites de 5 à 80 gammas la montée globulaire en 50 jours était rigoureusement proportionnelle au logarithme de la dose, parfois, seulement, de 80 à 160 gammas. Mais, nous n'avons pas retrouvé de travaux analogues pour les doses supérieures à 160 gammas (95).

Notre étude de la corrélation entre les doses et la vitesse de croissance globulaire (que caractérise le coefficient K) met en évidence l'absence de toute corrélation : les pentes sont très variables (variance de K élevée), les graphiques (fig. n° 7 et 8) exprimant K en fonction des doses de vitamine B12 apparaissent parfaitement désordonnés.

De même, le tableau (figure n° 9) montrant la correction de la courbe de PRICE-JONES objective la superposition presque parfaite des courbes de fin de traitement, et l'étude des coefficients d'anisocytose prouve qu'en effet, dans les deux cas, il n'y a aucune différence significative.

Quant à la réparation quantitative de l'anémie, nous ne pouvons faire état d'aucune différence entre les chiffres maxima de globules rouges atteints en fin de traitement (40^e-50^e jour) quelque soient les doses utilisées. Par contre, nous avons retrouvé dans plusieurs cas (Obs. nos 11, 6, 34, 30, 5, par exemple), le palier classique aux environs de 3.000.000, difficile à franchir, et que ne force pas l'augmentation de la dose, mais souvent le traitement martial, parfois le temps, parfois l'addition d'acide folique au traitement.

Mais, si les doses élevées ne semblent pas utiles à la correction des lésions de la maladie de BIERMER, on peut se demander si elles ne permettent pas de reconstituer les réserves de l'organisme et d'éloigner ainsi, en cas d'absence de traitement d'entretien, les rechutes inévitables. Une étude précise de la quantité de vitamine B12 éliminée par les urines, selon le taux et le rythme des injections, a été faite par MOLLIN et ROSS en 1953 (73). En fait, l'élimination de la B12 injectée, peu importante dans les urines, l'est peut-être dans les fèces où elle ne saurait être dosée qu'en utilisant de la B12 marquée : le petit nombre de rechutes que nous avons observées depuis 1949, ne nous permet pas de formuler d'explication valable, tout au plus pouvons-nous dire qu'il n'y a aucune relation apparente entre la durée de maintien de la correction et la dose reçue ; et, il entre peut-être en jeu, ici, les facteurs individuels cités plus haut.

Enfin, nous ne saurions passer sous silence les cas « d'insuffisance d'action » de la vitamine B12 (35), chez des malades présentant une anémie typiquement biernérienne et dont le chiffre globulaire plafonne aux environs de 2 millions G.R. par mm³. Ce plafond, que la poursuite d'un traitement par la vitamine B12 ne peut forcer, se trouve rapidement dépassé par la seule adjonction d'acide folique aux doses usuelles (cf. Obs. n^{os} 3, 18, 25). Ces cas sont des formes cliniques de la maladie de BIERMER dont seuls l'épreuve thérapeutique et le dosage de vitamine B12 peuvent permettre de les différencier (maladie de BIERMER « folico-sensible » déjà étudiées par notre Maître CROIZAT) (29).

On peut donc noter, au terme de ce travail, l'extrême originalité de chaque malade dans ses réponses à la thérapeutique. Ceci permet de penser qu'il peut exister, dans d'assez larges limites et variant dans chaque cas, une dose optimale de vitamine B12, susceptible de donner une réponse satisfaisante. Les doses élevées ne sont en rien nuisibles, mais ne sont pas nécessaires. Surtout, il convient de suivre le malade avec régularité afin de dépister la possibilité de carences associées (fer, acide folique), qui peuvent se révéler après un traitement correct par la vitamine B12 et bloquer la montée globulaire, chaque malade ayant des besoins particuliers, sous la domination de facteurs imprévisibles et non mesurables, qui empêchent de donner un schéma thérapeutique valable pour tous et en toute circonstance.

CONCLUSIONS

Nous avons tenté de faire l'étude statistique de l'évolution de la maladie de BIERMER en nous basant sur 54 observations :

— 35 malades traités par la vitamine B12 depuis son apparition dans la thérapeutique, 1 malade traité par l'acide folinique ;

— 18 malades traités par les extraits hépatiques avant l'apparition de la vitamine B12.

Divers points ont été étudiés :

1. L'évolution de la montée globulaire chez ces malades en fonction des circonstances biologiques et du traitement. Nous n'avons pas constaté de différences significatives — du point de vue statistique — entre les différents groupes selon l'âge et selon le sexe, ni en fonction des doses thérapeutiques de vitamine B12 utilisées. Les doses massives n'ont pas donné de résultats supérieurs aux doses faibles. La montée globulaire obtenue par la vitamine B12 n'apparaît pas significativement plus rapide que la montée globulaire obtenue par les bons extraits hépatiques.

2. L'évolution des constantes érythrocytométriques. Nous n'avons pas constaté — du point de vue statistique — de différences significatives entre les malades appartenant aux différents groupes (âge et doses de vitamine B12) quant aux caractéristiques des courbes de PRICE-JONES. Nous avons trouvé une hypochromie secondaire dans 27 cas sur 35.

3. Nous avons, d'autre part, étudié l'aspect des constantes hématologiques des malades soumis à un traitement d'entretien.

Le Doyen,
H. HERMANN

Le Président de la Thèse,
CROIZAT

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 19 Novembre 1954.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
Pour le Recteur et par délégation, le Vice-Président,
H. HERMANN.



INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1. D'AGOSTINO A. W. et LIPPI C. — Hematologic changes produced in pernicious anemia by vitamin B12. *Haematologica*, **34**, pp. 229-238, 1950.
2. AMMON R. — New result of therapy of pernicious anemia with folic acid and vitamin B12. *New Med. Welt*, **1**, pp. 1166-1167, sept. 1950.
3. ANGELA G. C. et FAZIO M. (Torino). — Su di un caso di anemia pernicioso associata a cirrosi epatica. *Gazz. Med. Ital. Milano*, 1953, 112-3, p. 68.
4. ANGLESIO D. et MURATORI F. (Torino). — Contributo allo studio della secrezione gastrica indotta sostanze agenti sulla anemia ipercromiche con particolare riguardo alla vitamina B12. *Min. Med. Torino*, 1950, **2**, 4, pp. 826-832.
5. BASTRUP-MADSEN P. — Cytologie de la moelle osseuse dans l'anémie pernicieuse avec un taux d'hémoglobine normal. *Acta Med. Scandin.*, **148**, 1, pp. 13-27, 1954.
6. BEARD M. T., MAC ILRAINER et NATARO M. — Vitamin B12 in pernicious anemia in remission. *South Med. J.*, **43**, pp. 678-685, août 1950.
7. BERLIN R. — Reticulocyte crisis after effective specific treatment. *J. Clin. Path.*, **4**, pp. 207-210, mars 1950.
8. BERTRAND-FONTAINE, Mme MALLARMÉ J., SCHNEIDER J. et Mme NICOLLO. — 6 cas d'anémie de Biermer traités par la vitamine B12. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Paris*, **5**, 12 mai 1950, pp. 674-684.
9. BILSKI-PASQUIER G. et GARNIER J. — La vitamine B12 à doses massives en thérapeutique. *J. Med. Chir. Prat.*, pp. 242-272, avril 1954.
10. BIRTZ D. W. et BATTLE J. D. Jr. — Vitamin B12 : massive therapy in pernicious anemia. *Cleveland Clin. Quart.*, **17**, pp. 166-168, juillet 1950.
11. BOMBELLI R. et DE GIULI M. C. — Studi comparativi sulle modificazioni emopoietiche da acido folico, vitamina B12 e vitamina B13. *Haemat. Arch.*, **30**, pp. 1134-45, 1952.
12. BONENFANT J. L. et GUAY M. — Etude clinique et hématologique de 48 cas d'anémie de Biermer. *Laval Méd.*, **15**, pp. 609-618, mai 1950.

13. BORN. — B12 clinical experiences. *Deutsche. Med. Wchnschr.*, **76**, 4 mai 1951.
14. BOSSON P. — *Thèse Lyon*, 1950.
15. BOUSSER J. et BLONDET. — Un cas d'anémie de Biermer 4 ans après une gastrectomie totale. *Sang*, **22**, pp. 140-143, 1951.
16. BOUSSER J. et HELLOUIN DE MENIBUS C. — Anémie pernicieuse et myxœdème. *Sang*, **23**, 2, pp. 196-203, 1952.
17. BREWESTON D. A. et ARCHER R. D. J. — The maintenance therapy of pernicious anemia with vitamin B12. *Lancet*, pp. 265-266, 9 août 1952.
18. CAMELIN A., DARBON A. et Coll. — Un nouveau cas d'anémie de Biermer traité par la vitamine B12. *Bull. Mém. Soc. Hôp. Paris*, **25**, pp. 1126-33, 1949.
19. CANIGIA A. — Azione della vitamina B12 su alcune anemie. *Minerva Med. Torino*, **42**, 26, pp. 839-842, mai 1951.
20. CHALMERS J. N. M. et HALL Z. M. — Treatment of pernicious anemia with oral vitamin B12 without know source of intrinsic factor. *B. M. J.*, 1, pp. 1179-81, 22 mai 1954.
21. CHEVALLIER P. — Nécessité des grosses doses de foie ou de vitamine B12 dans l'Anémie de Biermer. *Bull. Soc. Méd. Paris*, **9**, pp. 218-219, déc. 1951.
- 21 bis. CHEVALLIER P. — Excellence des très hautes doses de vitamine B12. *Sem. Hôp. Paris*, **39**, pp. 1953-1957, 14 juin 1953.
22. CHOW B. F. et coll. — Appearance of vitamin B12 activity in urine after oral and I. M. administration to man. *Bull. Johns. Hopkins Hosp.*, **87**, p. 156, août 1950.
23. COLLI A. — Anemia perniciosa antianemico-resistente. *Haematologica Arch.*, **38**, 11, 1954.
24. CONWAY N. S. et CONWAY H. — Vitamin B12 and folic acid in megaloblastic anemia after total gastrectomy. *B. M. J.*, **1**, 4699, pp. 158-161, janv. 1951.
25. COUDIER R. P. — Contribution à l'étude de la vitamine B12. *Thèse Lyon*, 1949.
26. CREYSSSEL R. et BOSSON P. — Syndromes anémiques et érythrocytométrie. 1 vol. *Doin, édit.*, Paris, 1951.
27. CREYSSSEL R., REPLUMAZ P. R., PINET F., BOSSON P. et PAYEN G. — La « sprue chirurgicale ». *Rev. Lyon. Méd.*, **5**, pp. 189-197, 1953.
28. CROIZAT P., NOËL R. et REVOL L. — Hématologie clinique. *Lyon*, 1951. *Camugli édit.*
- 28 bis. CROIZAT P. — Classification des Anémies. *Sem. Hôp. Paris*, **14**, mai 1953, pp. 943-951.
29. CROIZAT P., REVOL L., CREYSSSEL R., BOSSON P., GRAVIER et MOREL P. — Discrimination de deux types d'anémies pernicieuses mégaloblastiques selon leur sensibilité à la vitamine B12 et à l'acide folique. *Sang*, **22**, 3, pp. 212-223, 1951.
30. CROIZAT P., CREYSSSEL R. et BOSSON P. — L'action thérapeutique spécifique des anti-pernicieux. *Paris Méd.*, **41**, 26 mai 1951, pp. 280-284.

31. CROIZAT P., CREYSEL R., FRANÇOIS R. et MOREL P. — Deux cas d'anémie mégaloblastique non biermérienne. *Lyon Méd.*, **183**, p. 97, 1950.
32. CROIZAT P. et REVOL L. — Sang et intestin grêle. *Arch. Mal. App. Dig.*, **38**, pp. 635-665, 1949.
33. DAPRA-DE MICHELIS L. — Azione della vitamina B12 sul quadro leucocytario della anemia pernicioso. *Haematologica*, **36**, 1952, pp. 351-367.
34. DAVIS L. J. et BROWN A. — The megaloblastic anemias. 1 vol. Blackwell, *Sc. Public. Oxford*, 1953.
35. DEVALLOIS. — Traitement de l'anémie de Biermer. Insuffisance d'action de la vitamine B12 dans certains cas. *Thèse Paris*, 1949, dactyl.
36. DROUET P. L., WOLF, Mme KARLIN, WEISMAN et RAUBER. — Etude du taux de B12 hépatique par ponction-biopsie du foie, premiers résultats dans l'anémie de Biermer. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **67**, pp. 281-286, fév.-mars 1951.
37. DUCHESNAY G. — Considérations biologiques et thérapeutiques sur la vitamine B12. *Gaz. Méd. de France*, **10**, mai 1950.
38. EBERHARD H. — Traitement prolongé de l'anémie perniciose. *Arztl. Wchnschr.*, **5**, p. 423, juin 1950.
39. ETEN A. D. et LITWINS J. — Pernicious anemia with early marrow-changes following therapy. *New-York J. Med.*, p. 2787, déc. 1951.
40. GAJDOS A. — La vitamine B12 et ses résultats dans le traitement de la maladie de Biermer. *Bull. Mém. Soc. Paris*, **155**, p. 206, déc. 1951.
41. GAJDOS A. — Le mécanisme d'action de l'acide folique et de la vitamine B12. *Sang*, **23**, 4, pp. 400-417, 1952.
42. GILLESPIE R. O. — Treatment of pernicious anemia. *B. M. J.*, p. 332, fév. 1953.
43. GILLESPIE R. O. — Research into pernicious anemia. *Lancet*, pp. 160-161, janv. 1954.
44. GIRDWOOD R. H. — Vitamin B12 and folic acid in megaloblastic anemia. *Edimbourg Med. J.*, **58**, p. 309, juillet 1951.
45. GIRDWOOD R. H. — Relationship between vitamin B12, folic acid and folinic acid. *B. J. of Nutrition*, **6**, 3, p. 315, 1952.
46. GOLDEK H. — Vitamine B12 et facteurs associés. *Folia Hémat.*, p. 403, fév. 1952.
47. GOLDEK H. — Traitement de l'anémie perniciose par voie orale. *Arztl. Wchnr.*, **7**, 46, p. 1075, nov. 1952.
48. GUNZ. — Vitamin B12 in pernicious anemia. *New-Zealand Med. J.*, **50**, p. 245, juin 1950.
49. HALL B. E. and OTHERS. — Oral administration of vitamin B12 in treatment of pernicious anemia. *Col. papers Mayo Clin.*, p. 328, 1950.
50. HAEHNER E., LUDS H. et EISENREICH H. — Additional effect of peroral subminimal portion of vitamin B12 and folic acid in pernicious anemia. *München Med. Wchnschr.*, **94**, p. 14, janv. 1952.

51. HAESSEN U. — New viewpoints in the oral therapy of pernicious anemia with vitamin B12. *Mediz. Monatschrift.*, p. 306, mai 1951.
52. HECKT J. F. — Proper use of iron, liver extract, vitamin B12 and folic acid in anemia. *J.A.M.A.*, **148**, p. 783, mars 1952.
53. HEILMEYER L. et WALTER R. M. — Die medikamentöse Behandlung der Blutkrankheiten. *Munch. Med. Wschr.*, **93**, 14, pp. 758-759, avril 1951.
54. VON HEINRICH H. C. — Vitamin B12 Bestimmung für klinische Zwecke. *Acta Haem.*, vol. **XI**, pp. 258-261, avril 1954.
55. INGRASSIA G. — Sul dosaggio della vitamina B12 nella terapia dell'anemia perniciosa. *Progresso Med. Napoli*, **7**, 22, pp. 688-694, 1951.
56. INTROZZI P. — Aspetti attuali clinico, eziologico, patogenetici e terapeutici dell'anemia perniciosa. *Il Policlinico sez. Prad.* Roma, **59**, 16, pp. 505-540, 1952.
57. ISRAELS M. C. G. et SCHUBERT S. — The treatment of pernicious anemia by insufflations of vitamin B12. *Lancet*, pp. 341-343, 13 fév. 1954.
58. KJERULF-JENSEN K. — Om paralleliteten mellem levertrakts anti-anaemia-perniciosa-effect og vitamin B12 indhold. *Nord Med.*, **45**, 13, p. 478, mars 1951.
59. KRINGMANN H. — Critical evaluation on therapy on pernicious anemia with liver extract and vitamin B12. *Mediciniske*, p. 403, mars 1952.
60. VON KURT, HAUSMANN, LUDWIG L. et MULLI K. — Die bakterielle Zeistörung der vitamin B12 bei perniziöser Anämie. *Acta Haem.*, vol. **XI**, 4, pp. 223-240, avril 1954.
61. LAMBLING A., CONTE M., DEBRAY J. et PEQUIGNOT M. — Deux cas de maladie de Biermer traitée par la vitamine B12. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **66**, p. 722, mai 1950.
62. LATTANZI A. — Studio comparativo sull'azione esercitata dall'estratto epatico, dell'acido folico e della vitamina B12 sulla sindromi anemica della malattia di Addison-Biermer. *Minerva Medica Torino*, **1**, 22, pp. 705-712, 1951.
63. LARSEN G. — Epaisseur des globules rouges chez les individus normaux et chez les individus atteints de maladie de Biermer. *Blood*, **7**, sept. 1952, pp. 874-881.
64. LEDERER J. — Anémie agastrique. *Sem. Hôp. Paris*, **27**, 22 juin 1951, pp. 1975-1979.
65. LEDERER J. et PRINZIE A. — La vitamine B12. *Sang.*, **22**, 6, pp. 489-510, 1951.
66. LEREBoullet J. et CHRISTOL D. — Les maladies du sang en 1952. *Revue du Praticien*, t. **11**, 24, pp. 1565-1576, sept. 1952.
67. MAFFEI J. — Comparative study on liver extract and vitamin B12 therapy of pernicious anemia. *Rif. Med.*, p. 1274, 22 nov. 1952.

68. MALLARME J., SCHNEIDER J. et Mme NICOLLO. — Le traitement des anémies par la vitamine B12. *Sang*, **22**, 1, pp. 33-42, 1951.
69. MALLARME J. — Les anémies dites de nutrition. *Sang*, **23**, pp. 717-727, 1952.
70. MARCHAL G. et DUHAMEL G. — Diagnostic et traitement de la maladie de Biermer. *Sem. Hôp. Paris*, **14**, pp. 963-975, mai 1953.
71. MEACHAN G. C., HEINLE R. W. — Maintenance therapy of pernicious anemia with vitamin B12. *J. Lab. Chim. Med.*, **41**, pp. 65-77, janv. 1953.
- 71 bis. MEYER L. M., SAWITSKY A. — Treatment of pernicious anemia with crystallin vitamin B12 b. *Blood*, **8**, 4, pp. 358-369, avril 1953.
72. MOLLIN D. L. et ROSS J. F. — Vitamin B12 concentration of serum and urine of normal and of patients with megaloblastic anemia and others. *J. Clin. Path.*, **5**, p. 129, mai 1952.
73. MOLLIN D. L. et ROSS G. I. M. — Serum vitamin B12 concentration in patients with megaloblastic anemia after treatment with vitamin B12, folic acid or folinic acid. *B.M.J.*, pp. 640-645, 15 sept. 1953.
74. MONASTERIO E. et LATTANZI A. — Anemia di Addison-Biermer studio fisio-patologico III, il ricambio del ferro. *Rass. Fisiop. Clin. Ter.*, **18**, 1, 1946.
75. MONTO R. W. et REBUCK J. W. — Instillation nasale et inhalation de vitamine B12 cristalline dans l'anémie pernicieuse. *Arch. Intern. Méd.*, **93**, 2, pp. 219-230, 1954.
76. MOSBECK J. — Incidence of pernicious anemia. *Acta Med. Scand.*, **141**, VI, 1952.
77. NIEWEG H. O., VANBUICHEM F. et STENFERT KROESE W. F. — Vitamin B12 and pteroyl glutamic acid in the treatment of the megaloblastic anemias. *Acta Med. Scand.*, **142**, 1, 1952.
78. RAMBERT P. — La vitamine B12. *Paris Méd.*, **41**, pp. 126-129, 3 mars 1951.
79. RAVINA A. — Un progrès décisif de thérapeutique anti-anémique : la vitamine B12. *Presse Méd.*, **6**, 22 janv. 1949, pp. 89-90.
80. REIMER E. E. — Clinical experiences with vitamine B12. *Wien Klin. Wchn.*, **63**, 14 déc. 1951, p. 941.
81. REIMER E. E. et BREU H. — Peroral continuous therapy of pernicious anemia with liver extract, vitamine B12 and folic acid. *Wien Klin. Wchn.*, **64**, p. 64, 25 janv. 1952.
82. REISNER E. H. Jr et WEINER L. — Treatment of pernicious anemia with massive parenteral doses of vitamin B12. *Bull. of New-York Acad. Med.*, **28**, p. 539, 22 août 1952.
83. REISNER E. H. Jr et WEINER L. — Studies of the mutual effect of suboptimal oral doses of vitamin B12 and folic acid in pernicious anemia. *New-England J. of Med.*, 3 juil. 1952.
84. REISNER E. H. et WEINER L. — Traitement de l'anémie pernicieuse avec des doses parentérales massives de vitamine B12. *Blood*, **8**, 1, pp. 81-85, janv. 1953.

85. REYOL L. et PAYEN G. — Les accidents hémorragiques et les troubles de l'hémostase dans l'anémie de Biermer. *Lyon Méd.*, **45**, 8 nov. 1953, pp. 293-296.
86. RITZ, MEYER et Coll. — Further observations on oral treatment of pernicious anemia with subminimal doses of folic acid and vitamin B12. *Acta Haem.*, **5**, p. 334, juin 1951.
87. ROSS G. I. M., MOLLIN D. L., COX E. V. et UNGLEY C. C. — Hematologic responses and concentration of vitamin B12 in serum and in urine following oral administration of vitamin B12 without intrinsic factor. *Blood*, **9**, 5, pp. 473-488, mai 1954.
88. SANNEMAN E. H. et BEARD M. — Parenteral vitamin B12 and folic acid therapy in pernicious anemia. *Annals of Intern. Medic.*, **37**, p. 755, 4 octobre 1952.
89. SCHILLING R. F. — Etude sur le facteur intrinsèque : effet du suc gastrique sur l'excrétion urinaire radioactive après l'administration orale de vitamine B12 radioactive. *J. Lab. et Clin. Med.*, **42**, 6, pp. 860-866, déc. 1953.
90. SCHRUMPF A. — Low oral dosage of vitamin B12 and folic acid in therapy of pernicious anemia. *Nord. Med.*, p. 1621, 21 nov. 1952.
- 90 bis. SPIES T. D. et Coll. — Hematopoietic response of patients with pernicious anemia to crystallin B12 b. *South M. J.*, **43**, pp. 50-51, 1950.
91. TAUSK. — Traitement des anémies par la vitamine B12. *Gaz. Med. Post.*, **4**, p. 6, 1951.
92. THEDERING F. Jr et RIETHMULLER H. V. — Therapy of megaloblastic anemia with combination of vitamin B12 and folic acid with special regard to dosage. *Schweitz med. Wchnschr.*, **81**, p. 1238, 15 déc. 1951.
93. VON THOELEN H. et PLETSCHER A. — Vitamin B12 Bestimmung für klinische Zwecke. *Acta Haem.*, **XI**, 4, pp. 261-263, avril 1954.
94. UNGLAND W. G., ROSENTHAL H. L. et GOLDSMITH G. A. — Studies of vitamin B12 in serum and urine following oral administration and parenteral administration. *J. Lab. Clin. Med.*, **43**, pp. 143-156, 1954.
95. UNGLEY C. C. — Vitamin B12 in parenteral administration in pernicious anemia. *B.M.J.*, **2**, pp. 1.370-1.377, 1949.
96. UNGLEY C. C. — Folic acid and vitamin B12 in megaloblastic anemias. *J. Pharm. and Pharmac.*, **2**, p. 540, sept. 1950.
97. UNGLEY C. C. — Currents views on origin of pernicious anemia and absorption of vitamin B12. *Tr. New-York Acad. Soc.*, p. 25, 14 nov. 1951.
98. UNGLEY C. C. — Pathogenesis of megaloblastic anemia and the value of the vitamin B12. *B. J. of Nutrition*, **6**, 3, p. 299, 1952.
99. VARELA M. E. — Estado actual del tratamiento de las anemias.
100. VILTER R. V. and OTHERS. — Studies on the relationship of vitamin B12 folic acid, thymine, uracil, and methyl-group donors, in persons with pernicious anemia and related megaloblastic anemias. *Blood*, **V**, 8, p. 695, 1950.

101. WALKER W. et HUNTER R. B. — Single massive dose of vitamin B12 in untreated pernicious anemia. *B. M. J.*, **2**, pp. 593-595, 13 sept. 1952.
102. WEINBERG F. S. — Diabete mellitus and pernicious anemia. *Am. J. Digest. deas*, **17**, p. 398, déc. 1950.
103. WINTROBE M. M. — Clinical hematology. Philadelphia. Lea et Febriger, 1951, 3^e édit.
104. WOLFF R., DROUET P. L. et Mme KARLIN R. — Etude par ponction-biopsie de la vitamine B12 dans le foie humain. *Comptes Rendus de l'Ac. Sc.*, **232**, p. 568, 5 fév. 1951.

En ce qui concerne L'ACIDE FOLINIQUE et le FACTEUR INTRINSÈQUE, on pourra consulter plus particulièrement :

105. BESANÇON F. — Le facteur intrinsèque est isolé. *Sem. Hôp. Paris*, mai 1953, pp. 1745-1748.
106. BOND T. J. — Production of folinic acid from folic acid by lactobacillus casei. *Science*, **117**, 1953, pp. 563-564.
107. BUONOMO LA ROSSA F. — Acido folinico è fattore citrovoro. *Rassegna Internaz. clinica e terapia* (Napoli), **31**, 7, 1951, pp. 216-217.
108. CALLENDER S. T., TURNBULL A. et WAKISAKA G. — Estimation of intrinsic factor of Castle by use of radioactive vitamin B12. *B. M. J.*, 2 janv. 1954.
109. CEI C. — Contributo alla conoscenza del fattore intrinseco di Castle. *Haematologica*, **35**, 1951, pp. 779-841.
110. CONTE MAROTTA R. — Importanza del nuovo fattore vitaminico « citrovorum factor » ed il suo uso nella cura dell'anemia perniciosa. *Il Progresso Medico* (Napoli), **7**, 5, 1951, pp. 144-146.
111. DAVIDSON L. S. P. et GIRDWOOD R. H. — Treatment of megaloblastic anemia with citrovorum factor. *Lancet*, **2**, 29, déc. 1951, p. 1.193.
112. GABRIELLI L. — Leuconostoc citrovorum factor. *La Clinica terapeutica*, Roma, **1**, 3, 1951, pp. 274-277.
113. GIGANTE D. — La terapia dell'anemia perniciosa con mucoproteina gastrica. *Il Progresso Medico* (Napoli), 1953, pp. 165-173.
114. GLASS G. B. J., BOYD L. J., RUBINSTEIN M. A. et SVIGALS C. S. — Relationship of glandular mucoprotein from human gastric juice to Castle's intrinsic antianemic factor. *Science*, **115**, 1953, pp. 101-108.
115. GLASS G. B. J. et BOYD L. J. — Oral treatment of pernicious anemia with small doses of vitamin B12 combined with mucinous materials derived from the hog-stomach. *Blood*, **8**, 10, oct. 1953, pp. 867-892.
116. JARROLD T., HARRIGAN D., THOMPSON C. et VILTER R. W. — Hematologic effects of folinic acid (citrovorum factor) in persons with anemia. *Science*, **113**, 15 juin 1951, p. 688.
117. Ibidem, in *J. Clin. Investigations*, **30**, 1951, p. 31.

118. LANDBOE-CHRISTENSEN E. et WANDALL H. H. — Hematopoietic activity (intrinsic factor effect) of pure pyloric secretion from the hog. *Acta Med. Scandin.*, **144**, VI, 1953, pp. 467-472.
119. LATNER A. L., UNGLEY C. C. et COLL. — Electrophoresis of human gastric juice in relation to Castle's intrinsic factor. *B. M. J.*, 28 fév. 1953, pp. 467-472.
120. LATNER A. L., MERRILLS R. J. et RAINE L. — Isolation of Castle's intrinsic factor. *Lancet*, **266**, 6 mars 1954, pp. 497-498.
121. LOWTHER C. P., ALEXANDER W. D. et HENDRY E. S. — Oral treatment of pernicious anemia with intrinsic factor concentrate and vitamin B12. *Lancet*, **266**, 6 mars 1954, pp. 495-497.
122. MARMION B. P., GARDNER H. J., SAINT E. G. et STUBBE J. L. — Gastric mucoprotein and intrinsic factor. Response of pernicious anemia to oral vitamin B12 and normal gastric juice treated with R.D.E. *Lancet*, **265**, 7 fév. 1953, pp. 273-274.
123. MAY C. D., SUNDBERG R. D. et SCHAAR F. — Comparison of effects of folic acid and folinic acid in experimental megaloblastic anemia. *J. Lab. and Clin. Med.*, **36**, 1950, p. 963.
124. MEULENGRACHT E. — Further investigations into the localisation of the antianemic factor (intrinsic factor) in the stomach. *Acta Med. Scand.*, **144**, IV, 1953, pp. 290-302.
125. MEULENGRACHT E. — Treatment of pernicious anemia with very small quantities of pyloric mucosa and vitamin B12. *B. M. J.*, **1**, 10 avril 1954, pp. 838-841.
126. SAWITSKY A., MEYER L. M. M., MAC INERNYK et DIEFFENBACH. — Oral treatment of pernicious anemia with citrovorum factor. *Acta Med. Scand.*, **145**, V, 1953, pp. 332-338.

TABLE DES MATIÈRES

	PAGES
INTRODUCTION	13
CHAPITRE I. — <i>Critères du diagnostic</i>	15
CHAPITRE II. — <i>Traitements et méthodes d'étude utilisés pour nos observations</i>	19
A. Les traitements utilisés	19
B. Méthodes de surveillance du traitement...	20
C. Les méthodes d'étude statistique des résultats	21
CHAPITRE III. — <i>Présentation des documents</i>	23
A. Quelques aspects cliniques.....	24
B. Les aspects hématologiques à l'entrée....	25
Résumé des observations	30
CHAPITRE IV. — <i>La correction du syndrome hémato-</i> <i>gique dans le sang périphérique au cours du trai-</i> <i>tement</i>	45
A. Etude statistique de la montée globulaire.	45
B. Évolution des constantes moyennes.....	51
C. Analyse statistique des données de la courbe de Price-Jones	51
CHAPITRE V. — <i>Le Biermérien « guéri »</i>	55
A. Etude des bilans chez les malades en fin de traitement	55
B. Etude des bilans chez les malades soumis à un traitement d'entretien	56
C. Les rechutes	56

CHAPITRE VI. — <i>Discussion des résultats et incidences thérapeutiques</i>	59
A. La corrélation entre les résultats et les divers facteurs étiologiques	59
B. La corrélation entre les résultats et les diverses modalités du traitement	60
CONCLUSIONS	63
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	65

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX (AIN). — J. PATISSIER.



